

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 834**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2015 PCT/US2015/013412**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15116755**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2015 E 15743503 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3099302**

54 Título: **Formas cristalinas de 2-(terc-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida**

30 Prioridad:

**30.01.2014 US 201461933636 P**  
**16.07.2014 US 201462025161 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.03.2021**

73 Titular/es:

**SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)**  
**10300 Campus Point Drive, Suite 100**  
**San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**FERRETTI, ANTONIO CHRISTIAN;**  
**MAN, HON-WAH;**  
**MUSLEHIDDINOGLU, JALE;**  
**XU, JEAN;**  
**YONG, KELVIN HIN-YEONG;**  
**BEAUCHAMPS, MARIE GEORGES;**  
**KOTHARE, MOHIT ATUL;**  
**ZOU, NANFEI;**  
**BOERSEN, NATHAN ANDREW;**  
**LI, YING;**  
**HILGRAF, ROBERT;**  
**NAGY, MARK A.;**  
**ZOU, DAOZHONG y**  
**HUANG, LIANFENG**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 811 834 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de 2-(terc-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida

## 5 CAMPO

En esta invención se proporcionan formas de cristal de 2-(terc-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida, composiciones de las mismas y su uso para el tratamiento de un

10

## ANTECEDENTES

La identificación y selección de una forma sólida de un compuesto farmacéutico son complejas, dado que un cambio en la forma sólida puede afectar una variedad de propiedades físicas y químicas, lo que puede proporcionar beneficios o inconvenientes en el procesamiento, formulación, estabilidad, biodisponibilidad, almacenamiento, manipulación (por ejemplo, envío), entre otras características farmacéuticas importantes. Los sólidos farmacéuticos útiles incluyen sólidos cristalinos y sólidos amorfos, dependiendo del producto y su modo de administración. Los sólidos amorfos se caracterizan por una carencia de orden estructural de largo alcance, mientras que los sólidos cristalinos se caracterizan por su periodicidad estructural. La clase deseada de sólido farmacéutico depende de la aplicación específica; los sólidos amorfos a veces se seleccionan sobre la base de, *por ejemplo*, un perfil de disolución mejorado, mientras que pueden ser deseables sólidos cristalinos para propiedades tales como, *por ejemplo*, estabilidad física o química (*véase, por ejemplo*, S. R. Vippagunta y col., Adv. Drug. Deliv. Rev., (2001) 48:3-26; L. Yu, Adv. Drug. Deliv. Rev., (2001) 48:27-42).

25 Aunque las formas sólidas cristalinas o amorfas de un compuesto farmacéutico incluyen sólidos de un solo componente y de múltiples componentes. Los sólidos de un solo componente consisten esencialmente en el compuesto farmacéutico o principio activo en ausencia de otros compuestos. La variedad entre los materiales cristalinos de un solo componente puede surgir potencialmente del fenómeno de polimorfismo, donde existen múltiples disposiciones tridimensionales para un compuesto farmacéutico particular (*véase, por ejemplo*, S. R. Byrn y col., Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette). La importancia de descubrir polimorfos fue enfatizada por el caso de Ritonavir™, un inhibidor de la proteasa del VIH que se formuló como cápsulas de gelatina blanda. Aproximadamente dos años después del lanzamiento del producto, la precipitación no anticipada de un nuevo polimorfo menos soluble en la formulación requirió la retirada del producto del mercado hasta que se pudiera desarrollar una formulación más consistente (*véase* S. R. Chemburkar y col., Org. Process Res. Dev., (2000) 4:413-35 417).

Especialmente, no es posible predecir *a priori* si incluso existen formas cristalinas de un compuesto, y mucho menos cómo prepararlas con éxito (*véase, por ejemplo*, Braga y Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism," Chem. Commun.: 3 63 5-3 645 (con respecto a la ingeniería cristalina, si las instrucciones no son muy precisas y/o si otros factores externos afectan al procedimiento, el resultado puede ser impredecible); Jones y col., 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement," MRS Bulletin 31:875-879 (en la actualidad, por lo general no es posible predecir computacionalmente el número de polimorfos observables de incluso las moléculas más simples); Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism," Advanced Drug Delivery Reviews 56:301-319 ("Price"); y Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism," ACA Transactions 39:14-23 (aún queda mucho por aprender y hacer antes de poder afirmar con cierto grado de certeza la capacidad de predecir una estructura de cristal de formas mucho menos polimórficas)).

El compuesto llamado químicamente 2-(terc-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida (llamado alternativamente 2-[(1,1-dimetiletil)amino]-4-[[1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino]-5-pirimidincarboxamida) y tautómeros del mismo (referido en conjunto en esta invención como "Compuesto 1") se describen en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2013/0029987, publicada el 31 de enero de 2013, y la publicación internacional n.º WO2012/145569.

55 La variedad de formas sólidas posibles crea una diversidad potencial en las propiedades físicas y químicas para un compuesto farmacéutico dado. El descubrimiento y la selección de formas sólidas son de gran importancia en el desarrollo de un producto farmacéutico efectivo, estable y comercializable.

La conexión entre la fosforilación anormal de proteínas y la causa o consecuencia de las enfermedades se ha conocido desde hace más de 20 años. En consecuencia, las proteínas quinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas farmacológicas. (*Véase* Cohen, Nature, 1:309-315 (2002), Gaestel y col. Curr. Med. Chem. 14: 2214-223 (2007); Grimminger y col. Nat. Rev. Drug Disc. 9(12):956-970 (2010)). Se han utilizado diversos inhibidores de la proteína quinasa a nivel clínico en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y psoriasis. (*Véase* Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001); Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)).

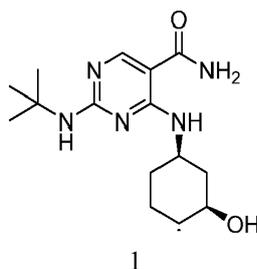
JNK es una serina/treonina quinasa expresada de forma ubicua que pertenece, junto con ERK (quinasa regulada extracelularmente) y p38, a la familia de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs). (Kyriakis JM, Sci. STKE (48):pe1 (2000); Whitmarsh AJ, y col. Sci. STKE (1):pe1 (1999); Schramek H, News Physiol. Sci. 17:62-7 (2002); 5 Ichijo H, Oncogene 18(45):6087-93 (1999)). Las MAPK son mediadores importantes de la transducción de señales desde la superficie celular hasta el núcleo, que usan cascadas de fosforilación para generar una respuesta coordinada por una célula a un estímulo externo mediante la fosforilación de proteínas intracelulares seleccionadas, incluyendo factores de transcripción. Adicionalmente, JNK también fosforila proteínas no nucleares, por ejemplo, miembros de la familia IRS-1 y Bcl-2. (Davis RJ, Trends Biochem. Sci. 9(11):470-473 (1994); Seger R y col., FASEB J.; 9(9):726-35 10 (1995); Fanger GR y col., Curr. Opin. Genet. Dev.; 7(1):67-74 (1997)).

La aclaración de la dificultad de las rutas de proteína quinasa y la complejidad de la relación e interacción en y entre las diversas proteínas quinasas y las rutas de la quinasa resaltan la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos que puedan actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de la proteína quinasa que tengan actividad 15 beneficiosa sobre múltiples quinasas o múltiples rutas de la quinasa. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad de nuevos moduladores de quinasas, por ejemplo, moduladores de JNK, y en particular formas sólidas de esos moduladores de quinasas.

La mención o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe interpretarse como una 20 admisión de que la referencia sea la técnica anterior de la presente solicitud.

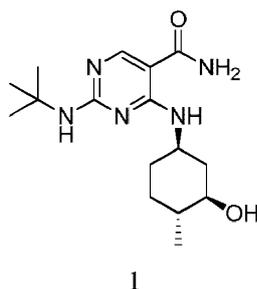
## RESUMEN

En esta invención se describen formas sólidas del Compuesto. 1: 25



que tienen el nombre 2-(*terc*-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida, 30 incluyendo tautómeros del mismo. También se describen procedimientos de preparación, aislamiento y caracterización de las formas sólidas.

En esta invención se proporciona una forma de cristal que comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



35 que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente 10,55, 13,61 y 19,84° 2θ.

También se describen en esta memoria procedimientos de preparación de ciertos compuestos, incluyendo el 40 Compuesto 1 como se describe en esta invención, así como productos intermedios útiles en tales procedimientos.

En ciertos aspectos, la forma sólida del Compuesto 1 es útil para inhibir una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa, por ejemplo JNK1 o JNK2. En otros aspectos, la forma sólida del Compuesto 1 es útil para tratar o prevenir una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una ruta JNK, como se describe en esta invención. En 45 otro aspecto, la forma sólida del Compuesto 1 es útil para tratar o prevenir uno o más trastornos seleccionados de entre fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus. Incluso en otro aspecto, la forma sólida del Compuesto 1 es útil para tratar o prevenir trastornos fibróticos hepáticos, o diabetes y/o síndrome metabólico que causa trastornos fibróticos hepáticos, como

se describe en esta invención.

Las presentes realizaciones pueden comprenderse de manera más completa por referencia a la descripción detallada y los ejemplos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitativas.

5

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La FIG. 1 representa una superposición de un patrón de difractograma en polvo de rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés) (parte superior) y un patrón de XRPD simulado (parte inferior) de la Forma A.

10

La FIG. 2 representa un patrón de empaquetado de cristal y un esquema de enlace H de la Forma A.

La FIG. 3 representa una imagen de microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) de la Forma A.

15

La FIG. 4 representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) de la Forma A.

La FIG. 5 representa un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC, por sus siglas en inglés) de la Forma A.

20

La FIG. 6 representa un gráfico de la isoterma de sorción dinámica de vapor (DVS, por sus siglas en inglés) de la Forma A.

La FIG. 7 representa un espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  de la Forma A.

25

La FIG. 8 representa una superposición de patrones de XRPD de la Forma A antes y después de DVS (parte superior y parte inferior).

La FIG. 9 representa un patrón de XRPD de la Forma A después de la compresión de 2000 psi durante 1 minuto.

30

La FIG. 10 representa un patrón de XRPD de la Forma B.

La FIG. 11 representa un termograma de TGA de la Forma B.

35 La FIG. 12 representa un termograma de DSC de la Forma B.

La FIG.13 representa un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la Forma B.

La FIG. 14 representa un patrón de XRPD de la Forma C.

40

La FIG. 15 representa un termograma de TGA de la Forma C.

La FIG. 16 representa un termograma de DSC de la Forma C.

45 La FIG. 17 representa un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la Forma C.

La FIG. 18 representa un patrón de XRPD de la Forma D.

La FIG. 19 representa un termograma de TGA de la Forma D.

50

La FIG. 20 representa un termograma de DSC de la Forma D.

La FIG. 21 representa un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la Forma D.

55 La FIG. 22 representa un patrón de XRPD de la Forma E.

La FIG. 23 representa un termograma de TGA de la Forma E.

La FIG. 24 representa un termograma de DSC de la Forma E.

60

La FIG. 25 representa un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la Forma E.

La FIG. 26 representa un patrón de XRPD de la Forma F.

65 La FIG. 27 representa un termograma de TGA de la Forma F.

La FIG. 28 representa un termograma de DSC de la Forma F.

La FIG. 29 representa un espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la Forma F.

5 La FIG. 30 representa un patrón de XRPD de la Forma G.

La FIG. 31 representa un termograma de TGA de la Forma G.

La FIG. 32 representa un termograma de DSC de la Forma G.

10

La FIG. 33 representa un espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la Forma G.

La FIG. 34 representa un patrón de XRPD de la Forma H.

15 La FIG. 35 representa un termograma de TGA de la Forma H.

La FIG. 36 representa un termograma de DSC de la Forma H.

La FIG. 37 representa una superposición de patrones de XRPD de la Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma  
20 E, Forma F, Forma G y Forma H.

La FIG. 38 representa un patrón de XRPD de la Forma I.

La FIG. 39 representa un termograma de DSC de la Forma I.

25

La FIG. 40 representa un espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la Forma I.

La FIG. 41 representa un patrón de XRPD del sólido amorfo.

30 La FIG. 42 representa un termograma de DSC del sólido amorfo.

La FIG. 43 representa un espectro <sup>1</sup>H-RMN del sólido amorfo.

La FIG. 44 representa una cromatografía líquida con espectroscopia de masas del sólido amorfo.

35

La FIG. 45 representa un mapa de forma de las Formas A y H del Compuesto 1 en % de agua en DMSO vs.  
temperatura.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

40

## DEFINICIONES

Tal y como se usa en esta invención, y en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos  
45 indefinidos "un", y "una" y el artículo definido "el", "la" incluyen los referentes en plural así como en singular salvo que  
el contexto indique claramente lo contrario.

Como se usa en esta invención, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "alrededor de" y  
"aproximadamente", cuando se usan junto con las dosis, cantidades, o porcentajes en peso de ingredientes de una  
composición o una forma de dosificación, significan una dosis, cantidad, o porcentaje en peso que es reconocido por  
50 un experto en la materia para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis,  
cantidad, o porcentaje en peso especificado. En ciertas realizaciones, los términos "alrededor de" y  
"aproximadamente", cuando se usan en este contexto, contemplan una dosis, cantidad, o porcentaje en peso dentro  
de 30 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 %, o dentro de 5 %, de la dosis, cantidad, o porcentaje en  
peso especificado.

55

Tal como se usa en esta invención, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "alrededor de" y  
"aproximadamente", cuando se usan junto con un valor numérico o un intervalo de valores que se proporciona para  
caracterizar una forma sólida particular, *por ejemplo*, una temperatura específica o intervalo de temperaturas, tal como,  
por ejemplo, que describe una temperatura de fusión, deshidratación, desolvatación, o de transición vítrea, un cambio  
60 de masa, tal como, por ejemplo, un cambio de masa en función de la temperatura o la humedad; un contenido de  
disolvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o un porcentaje; o una posición pico, tal como, por ejemplo, en  
un análisis, por ejemplo, espectroscopia IR o Raman o XRPD; indican que el valor o intervalo de valores puede  
desviarse hasta un grado considerado razonable por un experto en la materia mientras que aún se describe la forma  
sólida. Las técnicas para caracterizar formas de cristal y sólidos amorfos incluyen, pero no se limitan a, análisis  
65 termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), difracción de rayos X (XRPD),  
difracción de rayos X de un solo cristal, espectroscopia vibratoria, por ejemplo, espectroscopia infrarroja (IR) y

- Raman, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido y en solución, microscopía óptica, microscopía óptica de platina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partículas (PSA, por sus siglas en inglés), análisis de área superficial, estudios de solubilidad y estudios de disolución. En ciertas realizaciones, los términos "alrededor de" y "aproximadamente",
- 5 cuando se usan en este contexto, indican que el valor numérico o intervalo de valores puede variar dentro de 30 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1,5 %, 1 %, 0,5 %, o 0,25 % del valor o intervalo de valores recitado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el valor de una posición pico de XRPD puede variar hasta  $\pm 0,2^\circ 2\theta$  (o  $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ) mientras aún se describe el pico de XRPD particular.
- 10 Como se usa en esta invención, y a menos que se especifique lo contrario, un cristalino que es "puro", *es decir*, sustancialmente libre de otros sólidos cristalinos o amorfos, contiene menos de alrededor de 10 % en peso de uno o más sólidos cristalinos o amorfos, menos de alrededor de 5 % en peso de uno o más sólidos cristalinos o amorfos, menos de alrededor de 3 % en peso de uno o más sólidos cristalinos o amorfos, o menos de alrededor de 1 % en peso de uno o más sólidos cristalinos o amorfos.
- 15 Como se usa en esta invención, y a menos que se especifique lo contrario, una forma sólida que es "sustancial y físicamente pura" está sustancialmente libre de otras formas sólidas. En ciertas realizaciones, una forma de cristal que es sustancial y físicamente pura contiene menos de alrededor de 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,05 %, o 0,01 % de una o más formas sólidas en una base del peso. La
- 20 detección de otras formas sólidas puede llevarse a cabo mediante cualquier procedimiento aparente para un experto en la materia, que incluye, pero no se limita a, análisis de difracción, análisis térmico, análisis de combustión elemental y/o análisis espectroscópico.
- Como se usa en esta invención, y a menos que se especifique lo contrario, una forma sólida que es "sustancial y
- 25 químicamente pura" está sustancialmente libre de otros compuestos químicos (*es decir*, impurezas químicas). En ciertas realizaciones, una forma sólida que es sustancial y químicamente pura contiene menos de alrededor de 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,05 %, o 0,01 % de uno o más compuestos químicos en una base del peso. La detección de otros compuestos químicos puede llevarse a cabo mediante cualquier procedimiento aparente para un experto en la materia, que incluye, pero no se limita a, métodos
- 30 de análisis químico, tales como, *por ejemplo*, análisis de espectrometría de masas, análisis espectroscópico, análisis térmico, análisis de combustión elemental y/o análisis cromatográfico.
- Como se usa en esta invención, y a menos que se indique lo contrario, un compuesto químico, forma sólida, o composición que está "sustancialmente libre" de otro compuesto químico, forma sólida, o composición significa que el
- 35 compuesto, forma sólida, o composición contiene, en ciertas realizaciones, menos de alrededor de 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,05 %, o 0,01 % en peso del otro compuesto, forma sólida, o composición.
- A menos que se especifique lo contrario, los términos "solvato" y "solvatado", como se usan en esta invención, se
- 40 refieren a una forma sólida de una sustancia que contiene disolvente. Los términos "hidrato" e "hidratado" se refieren a un solvato donde el disolvente es agua. "Polimorfos de solvatos" se refieren a la existencia de más de una forma sólida para una composición de solvato particular. De manera similar, "polimorfos de hidratos" se refieren a la existencia de más de una forma sólida para una composición de hidrato particular. El término "solvato desolvatado", como se usa en esta invención, se refiere a una forma sólida de una sustancia que puede prepararse al retirar el
- 45 disolvente de un solvato. Los términos "solvato" y "solvatado", como se usan en esta invención, también pueden referirse a un solvato de una sal, cocrystal o complejo molecular. Los términos "hidrato" e "hidratado", como se usan en esta invención, también pueden referirse a un hidrato de una sal, cocrystal o complejo molecular.
- Un grupo "alquilo" es una cadena lineal saturada, parcialmente saturada, o insaturada o hidrocarburo no cíclico
- 50 ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, normalmente de 1 a 8 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 6, 1 a 4, o 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo; mientras los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, -neopentilo, -terc-pentilo, -2-metilfenilo, -3-metilfenilo, -4-metilfenilo, -2,3-dimetilbutilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, -CH=CH(CH<sub>3</sub>), -
- 55 CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -C≡C(CH<sub>3</sub>), -C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>C≡CH, -CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>3</sub>) y -CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando se dice que los grupos alquilo descritos en esta invención están "sustituidos", estos pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los encontrados en los compuestos ejemplares y realizaciones descritas en esta invención, así como halógeno (cloro, yodo, bromo, o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino;
- 60 carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; B(OH)<sub>2</sub>, u O(alquilo)aminocarbonilo.
- 65 Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado, o parcialmente saturado de 3 a 10 átomos de carbono que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o enlazados por puentes que pueden estar opcionalmente

sustituídos con 1 a 3 grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que, en otras realizaciones, el número de átomos de carbono en el anillo varía de 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 7. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclohexilo, 2-metilciclooctilo, y similares, o

5 estructuras de anillos múltiples o enlazados por puentes, 1-biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Tales grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a modo de ejemplo, ciclohexanol y similares.

10

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (*por ejemplo*, fenilo) o múltiples anillos condensados (*por ejemplo*, naftilo o antrilo). En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otros de 6 a 12 o incluso 6 a 10 átomos de carbono en las porciones del anillo de los grupos. Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o no

15

sustituido. La expresión "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos fusionados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (*por ejemplo*, indanilo, tetrahidronaftilo, y similares).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillo arilo que tiene uno a cuatro heteroátomos como átomos en el anillo en un sistema de anillo heteroaromático, donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas realizaciones,

20

los grupos heteroarilo contienen 3 a 6 átomos en el anillo, y en otros de 6 a 9 o incluso de 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas realizaciones, el sistema de anillo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitativos incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como los grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (*por ejemplo*, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, pirolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo,

25

benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo (*por ejemplo*, indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (*por ejemplo*, azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo, (*por ejemplo*, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzoxazolilo (*por ejemplo*, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo,

30

isoquinolinilo (*por ejemplo*, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo, y quinazolinilo.

Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (también denominado heteroarilo) o no aromático en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono en el anillo están reemplazados independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen 3 a 10 miembros en el anillo,

35

mientras que otros grupos tienen de 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 8 miembros en el anillo. Los heterociclilos también pueden estar unidos a otros grupos en cualquier átomo en el anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillo insaturado, parcialmente saturado y saturado, tales como, *por ejemplo*, los grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo (*por ejemplo*, imidazolidin-4-ona o imidazolidin-2,4-dionilo). La expresión

40

heterociclilo incluye especies de anillos fusionados, incluyendo aquellos que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados, tales como, *por ejemplo*, 1-y 2-aminotetralina, benzotriazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), bencimidazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d]imidazolilo), 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo, y benzo[1,3]dioxolilo. La expresión también incluye sistemas de anillo policíclico enlazado por puentes que contienen un heteroátomo, tal como, pero no limitado a, quinuclidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo

45

incluyen, pero no se limitan a, los grupos aziridinilo, azetidino, azepanilo, oxetanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (*por ejemplo*, imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (*por ejemplo*, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo (*por ejemplo*, piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (*por*

50

*ejemplo*, tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, dioxilo, ditanilo, piranilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decanilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo (*por ejemplo*, indolilo-2-onilo o isoindolin-1-onilo), indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, indolizino, benzotriazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), bencimidazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d]imidazolilo o 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo),

55

benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo (es decir, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridil (*por ejemplo*, 1H-pirazol[3,4-b]piridil, 1H-pirazol[4,3-b]piridilo), imidazopiridilo (*por ejemplo*, azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (*por ejemplo*, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onil), quinolizino, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolpiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotiazolopiridilo, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclilo no aromáticos representativos no incluyen especies de anillos fusionados que comprenden un grupo aromático fusionado. Los ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos

65

incluyen aziridinilo, azetidino, azepanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (*por ejemplo*, imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, *por ejemplo*, piperazin-2-onilo),

morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano (por ejemplo, tetrahydro-2H-pirano), tetrahidrotiopirano, oxatiano, ditanilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decano, homopiperazino, quinuclidino, o tetrahidropirimidin-2(1H)-ona. Los grupos heterocíclicos sustituidos representativos pueden ser monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero no se limitan a, los grupos piridino o morfolinilo, que son sustituidos en posiciones 2, 3, 4, 5, o 6 o disustituidos con varios sustituyentes tales como los enumerados más adelante.

Un grupo "cicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo son como se han definido anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en alquilo, cicloalquilo, o tanto en las porciones alquilo como cicloalquilo del grupo. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclopropilo, etilciclobutilo, etilciclopentilo, etilciclohexilo, propilciclopentilo, propilciclohexilo y similares.

Un grupo "aralquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, donde alquilo y arilo son como se han definido anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el arilo, o tanto en las porciones alquilo como arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, los grupos bencilo y feniletilo y grupos (cicloalquilaril)alquilo fusionados, tales como 4-etil-indanilo.

Un grupo "heterociclilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterocíclico, donde alquilo y heterocíclico son como se han definido anteriormente. Los grupos heterociclilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el heterocíclico, o tanto en las porciones alquilo como heterocíclico del grupo. Los grupos heterociclilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridin-3-il metilo, tetrahidrofuran-2-il etilo, e indol-2-il propilo. Cuando se dice que los grupos descritos en esta invención, con la excepción del grupo alquilo, están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los encontrados en los compuestos ejemplares y realizaciones descritas en esta invención, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amina; alquilamina; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfino; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); B(OH)<sub>2</sub>, O(alquil)aminocarbonilo; cicloalquilo, que pueden ser monocíclicos o policíclicos fusionados o no fusionados (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocíclico, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, pirrolidilo, piperidilo, piperazino, morfolinilo o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo) ariloxi; aralquilo; heterociclilo; y heterociclilalcoxi.

Un "halógeno" es cloro, yodo, bromo o flúor.

Un grupo "hidroxialquilo" es un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), donde alquilo se ha definido anteriormente.

Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquil)-O-(alquilo), donde alquilo se ha definido anteriormente.

Un grupo "amina" es un radical de la fórmula: -NH<sub>2</sub>.

Un grupo "hidroxilamina" es un radical de la fórmula: -N(R<sup>#</sup>)OH o -NHOH, donde R<sup>#</sup> es un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido como se define en esta invención.

Un grupo "alquilamino" es un radical de la fórmula: -N(R<sup>#</sup>)O-alquilo o -NHO-alquilo, donde R<sup>#</sup> es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "aralcoxiamina" es un radical de la fórmula: -N(R<sup>#</sup>)O-arilo o -NHO-arilo, donde R<sup>#</sup> es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "alquilamina" es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o -N(alquil)<sub>2</sub>, donde cada alquilo es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "aminocarbonilo" es un radical de la fórmula: -C(=O)N(R<sup>#</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)NH(R<sup>#</sup>) o -C(=O)NH<sub>2</sub>, donde cada R<sup>#</sup> es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "acilamino" es un radical de la fórmula: -NHC(O)(R<sup>#</sup>) o -N(alquil)C(O)(R<sup>#</sup>), donde cada alquilo y R<sup>#</sup> son independientemente como se han definido anteriormente.

Un grupo "O(alquilo)aminocarbonilo" es un radical de la fórmula:  $-\text{O}(\text{alquilo})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{O}(\text{alquilo})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$  o  $-\text{O}(\text{alquilo})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , donde cada  $\text{R}^\#$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "N-óxido" es un radical de la fórmula:  $-\text{N}^+-\text{O}^-$ .

5

Un grupo "carboxi" es un radical de la fórmula:  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ .

Un grupo "cetona" es un radical de la fórmula:  $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ , donde  $\text{R}^\#$  es como se ha definido anteriormente.

10 Un grupo "aldehído" es un radical de la fórmula:  $-\text{CH}(=\text{O})$ .

Un grupo "éster" es un radical de la fórmula:  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$  o  $-\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^\#)$ , donde  $\text{R}^\#$  es como se ha definido anteriormente.

15 Un grupo "urea" es un radical de la fórmula:  $-\text{N}(\text{alquilo})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $\text{N}(\text{alquilo})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ , o  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ , donde cada alquilo y  $\text{R}^\#$  son independientemente como se han definido anteriormente.

Un grupo "imina" es un radical de la fórmula:  $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2$  o  $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ , donde cada  $\text{R}^\#$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

20

Un grupo "imida" es un radical de la fórmula:  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{O})(\text{R}^\#)$  o  $-\text{N}((\text{C}=\text{O})(\text{R}^\#))_2$ , donde cada  $\text{R}^\#$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

25 Un grupo "uretano" es un radical de la fórmula:  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ , o  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^\#)$ , donde cada  $\text{R}^\#$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "amidina" es un radical de la fórmula:  $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{N}(\text{R}^\#)$ ,  
30  $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{NH}$ , o  $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{NH}$ , donde cada  $\text{R}^\#$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "guanidina" es un radical de la fórmula:  $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^\#))\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}^\#)_2)_2$ ,  $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}(\text{R}^\#))_2$ , o  $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ , donde cada  $\text{R}^\#$  es  
35 independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "enamina" es un radical de la fórmula:  $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^\#)_2)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{C}(\text{NH}(\text{R}^\#))=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{C}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{N}(\text{R}^\#)_2)$ ,  $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{NH}(\text{R}^\#))$  o  $-\text{C}(\text{R}^\#)=\text{C}(\text{R}^\#)(\text{NH}_2)$ , donde cada  $\text{R}^\#$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

40

Un grupo "oxima" es un radical de la fórmula:  $-\text{C}(=\text{NO}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{C}(=\text{NOH})(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{CH}(=\text{NO}(\text{R}^\#))$ , o  $-\text{CH}(=\text{NOH})$ , donde cada  $\text{R}^\#$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "hidrazida" es un radical de la fórmula:  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}(\text{R}^\#)_2$ , o  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ , donde cada  $\text{R}^\#$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

45

Un grupo "hidrazina" es un radical de la fórmula:  $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{N}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{NHN}(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}(\text{R}^\#)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}(\text{R}^\#)_2$ , o  $-\text{NHNH}_2$ , donde cada  $\text{R}^\#$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

50

Un grupo "hidrazona" es un radical de la fórmula:  $-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^\#)_2)(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{N}-\text{NH}(\text{R}^\#))(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{N}-\text{NH}_2)(\text{R}^\#)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^\#)(\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2)$ , o  $-\text{NH}(\text{N}=\text{C}(\text{R}^\#)_2)$ , donde cada  $\text{R}^\#$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

Un grupo "azida" es un radical de la fórmula:  $-\text{N}_3$ .

55

Un grupo "isocianato" es un radical de la fórmula:  $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ .

Un grupo "isotiocianato" es un radical de la fórmula:  $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ .

60 Un grupo "cianato" es un radical de la fórmula:  $-\text{OCN}$ .

Un grupo "tiocianato" es un radical de la fórmula:  $-\text{SCN}$ .

Un grupo "tioéter" es un radical de la fórmula:  $-\text{S}(\text{R}^\#)$ , donde  $\text{R}^\#$  es como se ha definido anteriormente.

65

Un grupo "tiocarbonilo" es un radical de la fórmula:  $-\text{C}(=\text{S})(\text{R}^\#)$ , donde  $\text{R}^\#$  es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "sulfinilo" es un radical de la fórmula:  $-S(=O)(R^{\#})$ , donde  $R^{\#}$  es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "sulfona" es un radical de la fórmula:  $S(=O)_2(R^{\#})$ , donde  $R^{\#}$  es como se ha definido anteriormente.

5

Un grupo "sulfonilamino" es un radical de la fórmula:  $-NHSO_2(R^{\#})$  o  $-N(\text{alquilo})SO_2(R^{\#})$ , donde cada alquilo y  $R^{\#}$  son como se han definido anteriormente.

Un grupo "sulfonamida" es un radical de la fórmula:  $-S(=O)_2N(R^{\#})_2$ , o  $-S(=O)_2NH(R^{\#})$ , o  $-S(=O)_2NH_2$ , donde cada  $R^{\#}$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

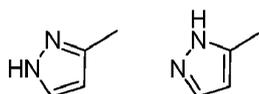
10

Un grupo "fosfonato" es un radical de la fórmula:  $-P(=O)(O(R^{\#}))_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-OP(=O)(O(R^{\#}))(R^{\#})$ , o  $-OP(=O)(OH)(R^{\#})$ , donde cada  $R^{\#}$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

15 Un grupo "fosfina" es un radical de la fórmula:  $-P(R^{\#})_2$ , donde cada  $R^{\#}$  es independientemente como se ha definido anteriormente.

"Tautómeros" se refiere a las formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden diferir dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o se encuentra en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden presentar las siguientes formas isoméricas, que se refieren como tautómeros de los demás:

20



25

Como comprenderá fácilmente un experto en la materia, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden presentar tautomerismo y todos los tautómeros del Compuesto 1 se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

30 A menos que se especifique lo contrario, el término "composición", tal como se usa en esta invención, pretende abarcar un producto que comprende el(los) ingrediente(s) especificado(s) (y en la(s) cantidad(es) especificada(s), si se indica), así como también cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación del(los) ingrediente(s) especificado(s) en la(s) cantidad(es) especificada(s). Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que un diluyente, excipiente, o portador en una formulación debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y sin efectos perjudiciales para el receptor de los mismos.

35

El término "forma sólida" se refiere a una forma física que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Como se usa en esta invención y, a menos que se especifique lo contrario, el término "forma sólida", cuando se usa en esta invención para hacer referencia al Compuesto 1, se refiere a una forma física que comprende el Compuesto 1 que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso. Una forma sólida puede ser una forma cristalina o una mezcla de la misma. En ciertas realizaciones, una forma sólida puede ser un cristal líquido. En ciertas realizaciones, el término "formas sólidas que comprenden el Compuesto 1" incluye la Forma de cristal A del Compuesto 1. También se describe en esta invención la forma sólida del Compuesto 1 que es la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E, la Forma F, la Forma G, Forma H, la Forma I, el sólido amorfo, o una mezcla de las mismas.

40

45 Como se usa en esta invención y a menos que se especifique lo contrario, el término "cristalino", cuando se usa para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a menos que se especifique lo contrario, significa que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es sustancialmente cristalino según lo determinado mediante difracción de rayos X. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott, Williams y Wilkins, Baltimore, MD (2005); Farmacopea de los Estados Unidos, 23ª ed., 1843-1844 (1995).

50

El término "forma de cristal" o "forma cristalina" se refiere a una forma sólida que es cristalina. En ciertas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede encontrarse sustancialmente libre de sólidos amorfos y/u otras formas de cristal. En ciertas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede contener menos de alrededor de 1 %, menos de alrededor de 2 %, menos de alrededor de 3 %, menos de alrededor de 4 %, menos de alrededor de 5 %, menos de alrededor de 6 %, menos de alrededor de 7 %, menos de alrededor de 8 %, menos de alrededor de 9 %, menos de alrededor de 10 %, menos de alrededor de 15 %, menos de alrededor de 20 %, menos de alrededor de 25 %, menos de alrededor de 30 %, menos de alrededor de 35 %, menos de alrededor de 40 %, menos de alrededor de 45 %, o menos de alrededor de 50 % en peso de uno o más sólidos amorfos y/u otras formas de cristal. En determinadas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En ciertas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede ser alrededor de 99 %, alrededor de 98 %, alrededor de 97 %, alrededor de 96 %, alrededor de 95 %, alrededor de 94 %, alrededor de 93 %, alrededor de 92 %, alrededor de

60

91 %, o alrededor de 90 % física y/o químicamente pura.

A menos que se especifique lo contrario, el término "amorfo" o "sólido amorfo" significa que la sustancia, el componente o el producto en cuestión no es sustancialmente cristalino según lo determinado mediante difracción de rayos X. En particular, el término "sólido amorfo" describe una forma sólida desordenada, es decir, una forma sólida que carece de orden cristalino de largo alcance. Por ejemplo, un sólido amorfo de una sustancia puede encontrarse sustancialmente libre de otros sólidos amorfos y/o formas de cristal. Por ejemplo, un sólido amorfo de una sustancia puede contener menos de alrededor de 1 %, menos de alrededor de 2 %, menos de alrededor de 3 %, menos de alrededor de 4 %, menos de alrededor de 5 %, menos de alrededor de 10 %, menos de alrededor de 15 %, menos de alrededor de 20 %, menos alrededor de 25 %, menos alrededor de 30 %, menos de alrededor de 35 %, menos de alrededor de 40 %, menos alrededor de 45 %, o menos de alrededor de 50 % en peso de uno o más sólidos amorfos y/o formas de cristal en base al peso. Por ejemplo, un sólido amorfo de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. Por ejemplo, un sólido amorfo de una sustancia puede ser de alrededor de 99 %, alrededor de 98 %, alrededor de 97 %, alrededor de 96 %, alrededor de 95 %, alrededor de 94 %, alrededor de 93 %, alrededor de 92 %, alrededor de 91 %, o alrededor de 90 % física y/o químicamente pura.

"JNK" significa una proteína o una isoforma de la misma expresada por un gen JNK1, JNK2 o JNK3 (Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B. y Davis, R.J. The EMBO J. 15:2760-2770 (1996)).

"Tratar", como se usa en esta invención, significa un alivio, en su totalidad o en parte de un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del trastorno, enfermedad o afección en sí mismo. En una realización, el trastorno es una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una ruta JNK, como se describe en esta invención. En otra realización, el trastorno se selecciona de entre fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus. En aún otra realización, el trastorno es un trastorno fibrótico hepático, o diabetes y/o síndrome metabólico que causa trastornos fibróticos hepáticos, como se describe en esta invención. En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno fibrótico hepático, tal como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular o fibrosis hepática coincidente con ingestión de alcohol crónica o repetida (hepatitis alcohólica), con infección (*por ejemplo*, infección viral como VHC), con trasplante de hígado o con daño hepático inducido por fármacos (*por ejemplo*, toxicidad por acetaminofén). En algunas realizaciones, "tratar" significa un alivio, en su totalidad o en parte, de un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas asociados con diabetes o síndrome metabólico que causa trastornos fibróticos hepáticos, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, grasa hígado), hepatitis o cirrosis, o una ralentización o interrupción de la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas. En una realización, el síntoma es ictericia.

"Prevenir", como se usa en esta invención, significa un procedimiento para retrasar y/o impedir la aparición, recurrencia o propagación, en su totalidad o en parte, de un trastorno, enfermedad o afección; impedir que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección. En una realización, el trastorno es una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una ruta JNK, como se describe en esta invención. En otra realización, el trastorno se selecciona de entre fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus. En una realización, el trastorno es un trastorno fibrótico hepático, o diabetes o síndrome metabólico que causa trastornos fibróticos hepáticos, como se describe en esta invención, o síntomas del mismo.

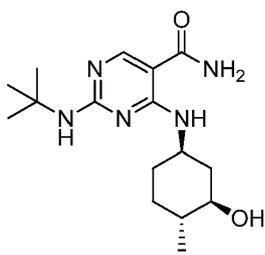
El término "cantidad efectiva" en relación con una forma sólida del Compuesto 1 significa una cantidad capaz de tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas del mismo, descritos en esta invención.

"Paciente" o "sujeto", se define en esta invención para incluir animales, tales como mamíferos, incluyendo, pero no se limita a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, monos, pollos, pavos, codornices, o cobayas y similares, en una realización un mamífero, en otra realización un ser humano. En una realización, un sujeto es un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus. En otra, un sujeto es un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener trastornos fibróticos hepáticos o diabetes o síndrome metabólico que causa trastornos fibróticos hepáticos, o una afección, tratable o prevenible mediante la inhibición de una ruta JNK, o un síntoma del mismo.

## COMPUESTO 1

60

Las formas sólidas, las formulaciones y los procedimientos de uso descritos en esta invención se refieren a formas sólidas (*por ejemplo*, polimorfos) del Compuesto 1:



1

que tiene los nombres alternativos 2-(*tert*-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida o 2-[(1,1-dimetiletil)amino]-4-[(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino]-5-pirimidincarboxamida, 5 incluyendo tautómeros del mismo.

También se describen en esta invención procedimientos de preparación de ciertos compuestos, incluyendo el Compuesto 1 como se describe en esta invención, así como productos intermedios útiles en tales procedimientos.

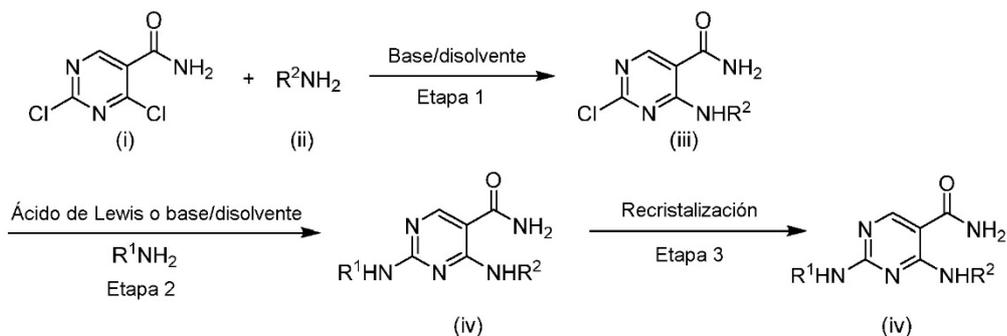
10 El Compuesto 1 puede prepararse usando reactivos y procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los procedimientos proporcionados en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2013/0029987, publicada el 31 de enero de 2013, y la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO2012/145569.

Cabe destacar que, de haber una discrepancia entre una estructura representada y un nombre otorgado a esa estructura, se acordará que la estructura representada es la que tendrá más peso. Además, si no se indica la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, deberá interpretarse que la estructura o porción de la estructura abarca todos los estereoisómeros de esta.

#### PROCEDIMIENTOS PARA ELABORAR EL COMPUESTO 1

20

A modo de ejemplo y sin limitación, los Compuestos de diaminopirimidina de fórmula (iv) se pueden preparar como se indica en el Esquema 1 que se muestra a continuación, así como en los ejemplos expuestos en esta invención.



Esquema 1

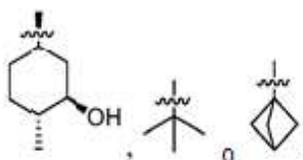
25

En la fórmula (iv), R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, o cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

Por ejemplo, R<sup>2</sup> es (1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metil-ciclohexilo, *tert*-butilo o 1-biciclo[1.1.1]pentilo.

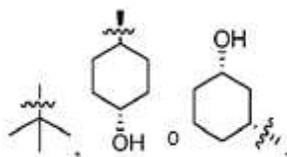
30

Por ejemplo, R<sup>2</sup> es



35 Por ejemplo, R<sup>1</sup> es *tert*-butilo, *trans*-4-hidroxi-ciclohexilo o (1R,3S)-3-hidroxi-ciclohexilo.

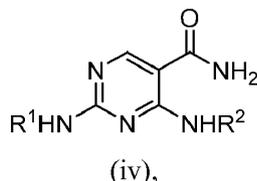
Por ejemplo, R<sup>1</sup> es



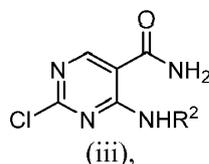
Por ejemplo, el compuesto de fórmula (iv) es el Compuesto 1.

- 5 El tratamiento de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida (i) con  $R^2NH_2$  (ii) en un disolvente (*por ejemplo*, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP) o agua) en presencia de una base (*por ejemplo*, diisopropiletilamina, carbonato de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico o bicarbonato de sodio) a alrededor de  $0^\circ C$  a alrededor de  $25^\circ C$  proporciona la introducción de la cadena lateral  $R^2$  para producir compuestos de fórmula (iii). El compuesto regioisomérico deseado se derivatiza adicionalmente por el tratamiento posterior con  $R^1NH_2$  en un disolvente orgánico
- 10 (*por ejemplo*, acetonitrilo, EtOAc, THF, NMP, dimetilsulfóxido (DMSO) o sulfolano) en presencia de una base (*por ejemplo*, *t*-butilamina o carbonato de sodio) o un ácido de Lewis (*por ejemplo*,  $ZnCl_2$ ) a temperatura elevada (*por ejemplo*, alrededor de  $60^\circ C$  a alrededor de  $85^\circ C$ ), opcionalmente bajo presión de nitrógeno, que proporciona la introducción de la cadena lateral  $R^1$  para producir compuestos de fórmula (iv). La recristalización de los compuestos de fórmula (iv) en un sistema disolvente (*por ejemplo*, 2-propanol/agua o etanol/agua) proporciona los compuestos de
- 15 fórmula (iv) con pureza mejorada.

También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (iv):



- 20 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (iii)



- 25 con  $R^1NH_2$  en presencia de una base o un ácido de Lewis en un disolvente;

donde  $R^1$  es alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido; y

$R^2$  es alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, o cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido.

- 30 Por ejemplo, el disolvente es DMSO, sulfolano, acetonitrilo, DMF, DMAc, NMP, EtOH, *n*-PrOH, IPA, *n*-BuOH, *t*-BuOH, EtOAc, IPAc, tolueno, 2-MeTHF, THF, DCM o disolventes mezclados, tales como: THF/agua, THF/NMP, sulfolano/agua, DMSO/agua, IPA/agua, EtOH/agua. Por ejemplo, el disolvente es acetonitrilo, EtOAc, THF, NMP, DMSO o sulfolano.

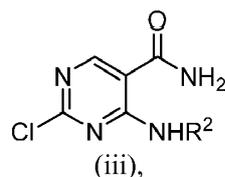
- 35 Por ejemplo, la base es N,N-diisopropiletilamina, DBU, trietilamina, *tert*-butilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, acetato de sodio o fosfato de potasio. Por ejemplo, la base es *t*-butilamina o carbonato de sodio.

- 40 Por ejemplo, el ácido de Lewis es  $ZnCl_2$ ,  $ZnBr_2$ ,  $AlCl_3$ ,  $Zn(OTf)_2$ . Por ejemplo, el ácido de Lewis es  $ZnI_2$ .

Por ejemplo, el contacto se realiza a temperatura elevada, *por ejemplo*, de alrededor de  $60^\circ C$  a alrededor de  $85^\circ C$ .

Por ejemplo, el contacto se realiza bajo presión de nitrógeno.

- 45 Por ejemplo, los procedimientos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (iii)



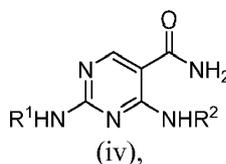
comprendiendo los procedimientos poner en contacto 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida (i) con R<sup>2</sup>NH<sub>2</sub> (ii) en presencia de una base en un disolvente.

5

Por ejemplo, el disolvente es THF, NMP, agua o disolventes mezclados, tales como THF/agua o NMP/agua. Por ejemplo, el disolvente es THF, NMP o THF/agua. Por ejemplo, la base es N,N-diisopropiletilamina, carbonato de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico o bicarbonato de sodio. Por ejemplo, la base es N,N-diisopropilmetilamina, carbonato de potasio, o bicarbonato de sodio. Por ejemplo, el contacto se realiza a alrededor de 0 °C a alrededor de 25 °C.

10

También se describen en esta invención procedimientos de purificación de un compuesto de fórmula (iv):



15

donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido; y

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido,

comprendiendo el procedimiento 1) disolver el compuesto de fórmula (iv) en un primer disolvente a una primera temperatura; 2) agregar un segundo disolvente a la solución resultante; 3) enfriar la solución a una segunda temperatura; y 4) recoger un sólido.

Por ejemplo, el procedimiento comprende adicionalmente sembrar con la Forma A. Por ejemplo, el procedimiento comprende adicionalmente sembrar con la Forma A después de la etapa 2) y antes de la etapa 3). Por ejemplo, el procedimiento comprende adicionalmente sembrar con la Forma A durante la etapa 3). Por ejemplo, el procedimiento comprende adicionalmente sembrar con la Forma A después de la etapa 3) y antes de la etapa 4). Por ejemplo, la Forma A está micronizada. Por ejemplo, el procedimiento comprende adicionalmente sembrar con la Forma A micronizada después de la etapa 2) y antes de la etapa 3).

30

Por ejemplo, el primer disolvente es: i) una mezcla de 2-propanol y agua (por ejemplo, donde la relación en volumen de 2-propanol y agua en la mezcla es de alrededor de 3:1); ii) DMSO; o iii) etanol.

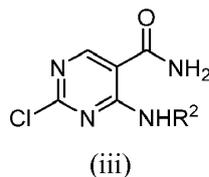
Por ejemplo, el segundo disolvente es agua.

35

Por ejemplo, la primera temperatura es de alrededor de 60 °C a alrededor de 70 °C.

Por ejemplo, la segunda temperatura es de alrededor de 0 °C a alrededor de 25 °C.

40 En esta invención se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (iii):



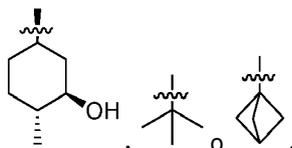
y tautómeros de los mismos,

45

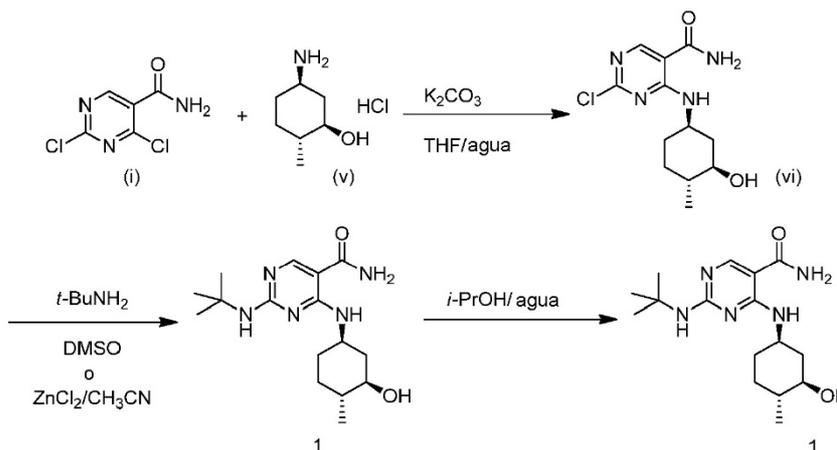
donde R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, o cicloalquilo saturado sustituido.

En la fórmula (iii), R<sup>2</sup> es (1R,3R,4R)-3-hidroxil-4-metilciclohexil, *tert*-butilo o 1-biciclo[1.1.1]pentilo.

50 En la fórmula (iii), R<sup>2</sup> es



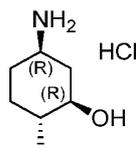
También se describe en esta invención un procedimiento de preparación del Compuesto 1 como se describe en el Esquema 2 que se muestra a continuación, así como en los ejemplos expuestos en esta invención.



Esquema 2

Por ejemplo, el tratamiento de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida (i) con clorhidrato de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (v) en THF en presencia de carbonato de potasio a alrededor de 0 °C a alrededor de 25 °C proporciona la introducción de la cadena lateral de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol para producir el compuesto (vi). El tratamiento posterior con *t*-BuNH<sub>2</sub> en DMSO a alrededor de 68 °C o con *t*-BuNH<sub>2</sub> en presencia de ZnCl<sub>2</sub> en ACN proporciona la introducción de la cadena lateral *t*-BuNH<sub>2</sub> para producir el Compuesto 1. La recristalización del Compuesto 1 en una mezcla de IPA y agua a alrededor de 70 °C proporciona el Compuesto 1 con pureza mejorada.

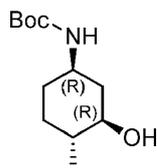
También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (A):



(A)

20

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (9a):



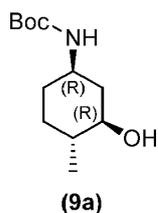
(9a)

25 con ácido clorhídrico en un disolvente.

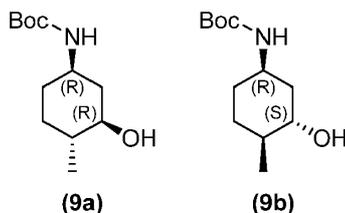
Por ejemplo, el disolvente es metanol, 2-propanol, éter o dioxano.

Por ejemplo, los procedimientos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (9a):

30



comprendiendo los procedimientos separar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmulas (9a y 9b):

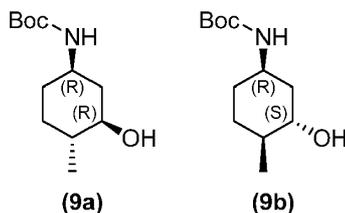


5

empleando un procedimiento de separación quiral.

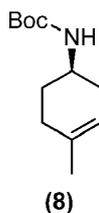
Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC, por sus siglas en inglés), recristalización, HPLC quiral, LC quiral o resolución quiral. Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es la cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC). En una realización, la mezcla diastereomérica es una mezcla 1:1.

Por ejemplo, los procedimientos comprenden además preparar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmulas (9a y 9b):



20

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (8):

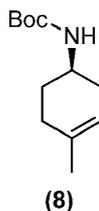


con un agente hidroborante, seguido del tratamiento con un oxidante, en un disolvente, en presencia de una base.

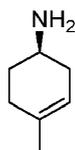
25 Por ejemplo, el agente hidroborante es  $BH_3/THF$ ,  $B_2H_6$ , 9-BBN,  $BCl_3/Me_3SiH$ , o (+)-diisopinocaneilborano. Por ejemplo, el agente hidroborante es  $BH_3/THF$ . Por ejemplo, el oxidante es  $H_2O_2$  u oxona. Por ejemplo, el oxidante es  $H_2O_2$ . Por ejemplo, el disolvente es THF o EtOH. Por ejemplo, el disolvente es THF. Por ejemplo, la base es NaOH.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (8):

30



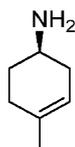
comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (7):



(7)

con  $\text{Boc}_2\text{O}$  en un disolvente orgánico, opcionalmente en presencia de una base. Por ejemplo, el disolvente orgánico es DCM o éter. Por ejemplo, la base es trietilamina.

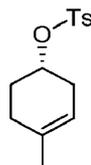
Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (7):



(7)

10

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (6):

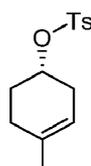


(6)

15 con un agente de azidación, seguido por la reducción del derivado de azida resultante en un disolvente orgánico.

Por ejemplo, el agente de azidación es  $\text{NaN}_3$ . Por ejemplo, el agente reductor es  $\text{LiAlH}_4$ . Por ejemplo, el disolvente se selecciona de entre DMF, tolueno, ACN, DCM, THF, o éter.

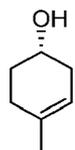
20 Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (6):



(6)

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (5):

25

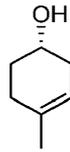


(5)

con cloruro de tosilo en un disolvente orgánico, en presencia de una base.

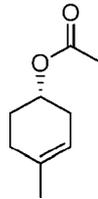
30 Por ejemplo, el disolvente orgánico se selecciona de entre DMF, tolueno, ACN, DCM, THF, o éter. Por ejemplo, la base es trietilamina o piridina.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (5):



(5)

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (4):



(4)

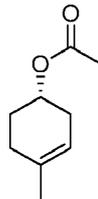
5

con un agente reductor en un disolvente.

Por ejemplo, el agente reductor es  $\text{LiAlH}_4$ . Por ejemplo, el disolvente es THF o éter.

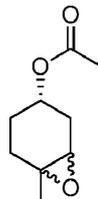
10

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (4):



(4)

15 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (3):

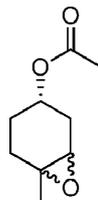


(3)

con Zn y NaI, en presencia de ácido acético.

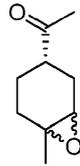
20

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (3):



(3)

25 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (2):

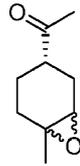


(2)

con un perácido, en un disolvente.

5 Por ejemplo, el perácido es m-CPBA. Por ejemplo, el disolvente es DCM.

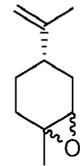
Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (2):



(2)

10

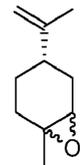
comprendiendo los procedimientos ozonolizar un compuesto de fórmula (Y):



(Y)

15 en presencia de ozono.

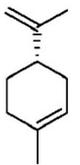
Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (Y):



(Y)

20

comprendiendo los procedimientos poner en contacto (-)-limoneno que tiene una fórmula:



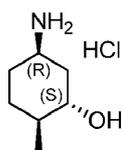
(-)-limoneno

25 con un perácido, en un disolvente.

Por ejemplo, el perácido es m-CPBA. Por ejemplo, el disolvente es DCM.

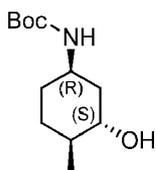
También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (10):

30



(10)

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (9b):



(9b)

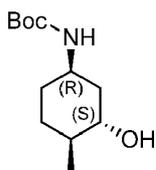
5

con ácido clorhídrico en un disolvente.

Por ejemplo, el disolvente es 2-propanol, metanol, éter o dioxano.

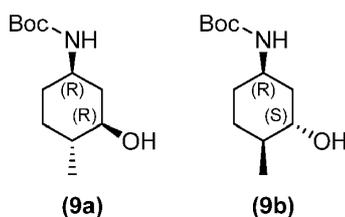
10

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (9b):



(9b)

15 comprendiendo los procedimientos separar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmulas (9a y 9b):



(9a)

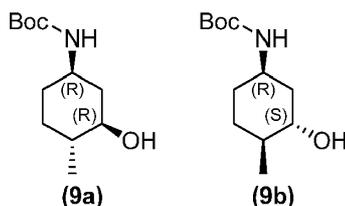
(9b)

empleando un procedimiento de separación quiral.

20

Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es la cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC). Por ejemplo, la mezcla diastereomérica es una mezcla 1:1.

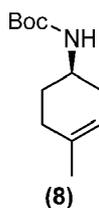
25 Los procedimientos pueden comprender además preparar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmulas (9a y 9b):



(9a)

(9b)

30 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (8):

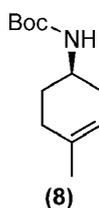


con un agente hidroborante, seguido del tratamiento con un oxidante, en presencia de una base, en un disolvente.

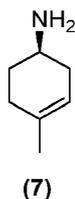
- 5 Por ejemplo, el agente hidroborante es  $\text{BH}_3/\text{THF}$ ,  $\text{B}_2\text{H}_6$ , 9-BBN,  $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$ , o (+)-diisopinocafeilborano. Por ejemplo, el agente hidroborante es  $\text{BH}_3/\text{THF}$ . Por ejemplo, el oxidante es  $\text{H}_2\text{O}_2$  u oxona. Por ejemplo, el oxidante es  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Por ejemplo, la base es  $\text{NaOH}$ . Por ejemplo, el disolvente es THF o EtOH. Por ejemplo, el disolvente es THF.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (8):

10



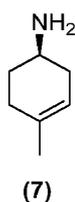
comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (7):



15

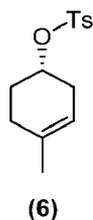
con  $\text{Boc}_2\text{O}$  en un disolvente orgánico, opcionalmente en presencia de una base. Por ejemplo, el disolvente orgánico es DCM o éter. Por ejemplo, la base es trietilamina.

- 20 Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (7):



comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (6):

25

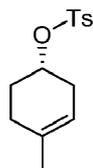


con un agente de azidación en un disolvente orgánico, seguido por la reducción del derivado de azida resultante en un disolvente orgánico.

30

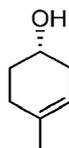
Por ejemplo, el agente de azidación es  $\text{NaN}_3$ . Por ejemplo, el agente reductor es  $\text{LiAlH}_4$ . Por ejemplo, el disolvente se selecciona de entre DMF, tolueno, ACN, DCM, THF, o éter.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (6):



(6)

5 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (5):



(5)

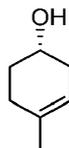
con cloruro de tosilo en un disolvente orgánico, en presencia de una base.

10

Por ejemplo, el disolvente orgánico se selecciona de entre DMF, tolueno, ACN, DCM, THF, o éter. Por ejemplo, la base es trietilamina o piridina.

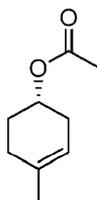
Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (5):

15



(5)

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (4):



(4)

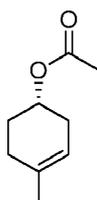
20

con un agente reductor en un disolvente.

Por ejemplo, el agente reductor es LiAlH<sub>4</sub>. Por ejemplo, el disolvente es THF o éter.

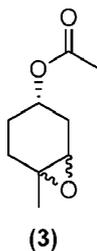
25

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (4):



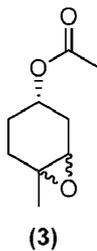
(4)

30 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (3):



con Zn y NaI, en presencia de ácido acético.

5 Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (3):



comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (2):

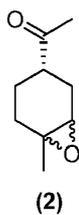
10



con un perácido en un disolvente.

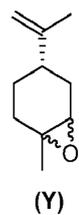
15 Por ejemplo, el perácido es m-CPBA. Por ejemplo, el disolvente es DCM.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (2):



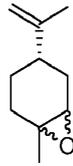
20

comprendiendo los procedimientos ozonolizar un compuesto de fórmula (Y):



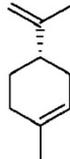
25 en presencia de ozono.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (Y):



(Y)

comprendiendo los procedimientos poner en contacto (-)-limoneno que tiene una fórmula:



(-)-limoneno

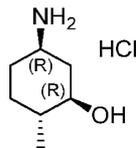
5

con un perácido en un disolvente.

Por ejemplo, el perácido es m-CPBA. Por ejemplo, el disolvente es DCM.

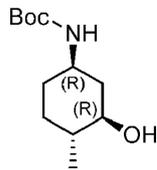
10

También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (A):



(A)

15 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (9a):



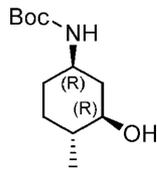
(9a)

con ácido clorhídrico en un disolvente.

20

Por ejemplo, el disolvente es 2-propanol, metanol, éter o dioxano.

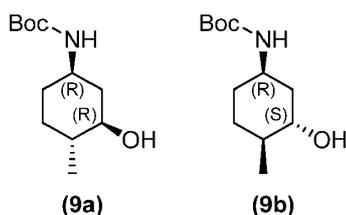
Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (9a):



(9a)

25

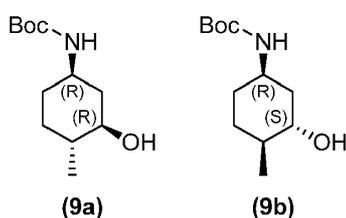
comprendiendo los procedimientos separar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmulas (9a y 9b):



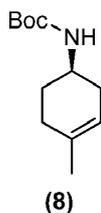
empleando un procedimiento de separación quiral.

- 5 Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC), HPLC quiral, LC quiral, recristalización, o resolución quiral. Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es la recristalización en un disolvente, y el disolvente es MTBE.

Los procedimientos pueden comprender además preparar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmulas (9a y 9b):



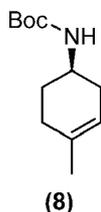
comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (8):



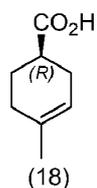
con un agente hidroborante, seguido del tratamiento con un oxidante, en un disolvente, en presencia de una base acuosa.

- 20 Por ejemplo, el agente hidroborante es  $BH_3/THF$ ,  $B_2H_6$ , 9-BBN,  $BCl_3/Me_3SiH$ , o (+)-diisopinocampheylborano. Por ejemplo, el agente hidroborante es (+)-diisopinocampheylborano. Por ejemplo, el disolvente es THF o EtOH. Por ejemplo, el disolvente es THF. Por ejemplo, el oxidante es  $H_2O_2$  u oxona. Por ejemplo, el oxidante es  $H_2O_2$ . En otras, la base es NaOH.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (8):



comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (18):

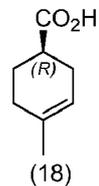


con difenilfosforilazida en un disolvente orgánico, en presencia de una base, seguido de la adición de t-butanol y CuCl.

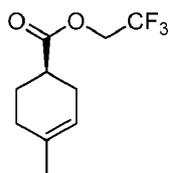
Por ejemplo, el disolvente es tolueno. Por ejemplo, la base es trietilamina.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (18):

5



comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (17):



(17)

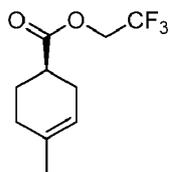
10

con una base acuosa, en un disolvente.

Por ejemplo, la base es LiOH o NaOH. En otra, el disolvente es MeOH.

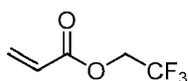
15

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (17):



(17)

20 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (11):



(11)

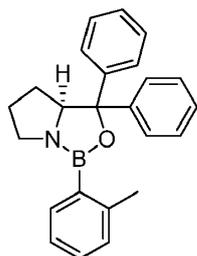
con un compuesto de fórmula (12):

25

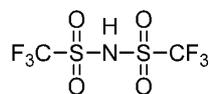


(12)

en un disolvente, en presencia de los catalizadores de las fórmulas (15 y 16).



(15)

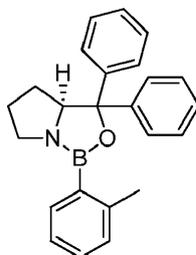


(16)

30

Por ejemplo, la cantidad de catalizador (16) usada en la reacción es menor que la cantidad de catalizador (15). Por ejemplo, la carga de catalizador (15) está comprendida entre 5-20 % de moles. Para realizaciones de ejemplo, el disolvente es tolueno. Por ejemplo, el contacto se puede realizar a una temperatura de alrededor de -20 °C a alrededor de 0 °C. Por ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura de alrededor de -15 °C.

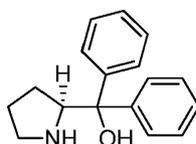
Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (15):



(15)

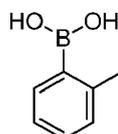
10

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (13):



(13)

15 con un compuesto de fórmula (14):



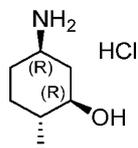
(14)

en un disolvente.

20

Por ejemplo, el disolvente es tolueno. Por ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura de reflujo.

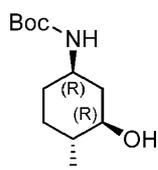
También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (A):



(A)

25

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (9a):



(9a)

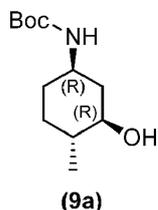
30

con ácido clorhídrico en un disolvente.

Por ejemplo, el disolvente es 2-propanol, metanol, éter o dioxano.

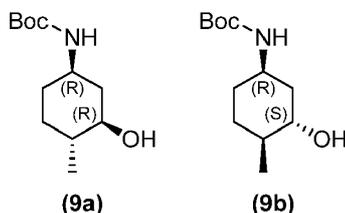
Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (9a):

5



comprendiendo los procedimientos separar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmulas (9a y 9b):

10

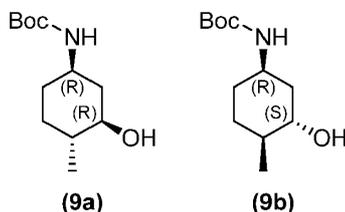


empleando un procedimiento de separación quiral.

Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC),  
15 recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es la recristalización en un disolvente. Por ejemplo, el disolvente de recristalización es MTBE.

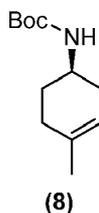
Los procedimientos pueden comprender además preparar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmulas (9a y 9b):

20



comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (8):

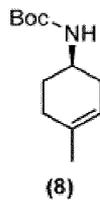
25



con un agente hidroborante, seguido del tratamiento con un oxidante, en un disolvente, en presencia de una base.

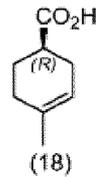
Por ejemplo, el agente hidroborante es  $BH_3/THF$ ,  $B_2H_6$ , 9-BBN,  $BCl_3/Me_3SiH$ , o (+)-diisopinocafeilborano. Por ejemplo,  
30 el agente hidroborante es  $B_2H_6$ , 9-BBN,  $BCl_3/Me_3SiH$ , o (+)-diisopinocafeilborano. Por ejemplo, el oxidante es  $H_2O_2$  u oxona. Por ejemplo, el disolvente es THF o EtOH. Por ejemplo, el disolvente es THF. Por ejemplo, la base es NaOH.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (8):



comprendiendo los procedimientos realizar el reordenamiento de Curtius de un compuesto de fórmula (18):

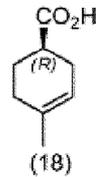
5



usando CDI, NH<sub>2</sub>OH, y <sup>t</sup>BuOH.

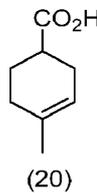
Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (18):

10



comprendiendo los procedimientos la resolución de un compuesto de fórmula (20):

15

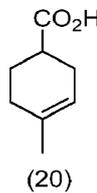


empleando una amina quiral.

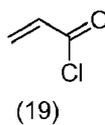
Por ejemplo, la amina quiral es (S)-feniletanamina o (R)-feniletanamina.

20

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (20):

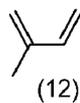


25 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (19):



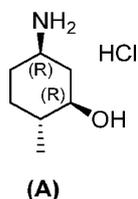
con un compuesto de fórmula (12):

30

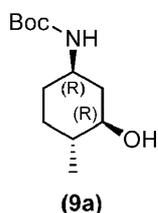


seguido de un tratamiento con una base, después por un tratamiento final ácido. Por ejemplo, la base es NaOH. En otra, el tratamiento final ácido se realiza con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura de alrededor de 25 °C.

- 5 También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (A):



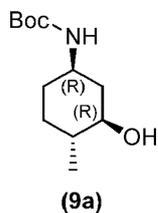
- 10 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (9a):



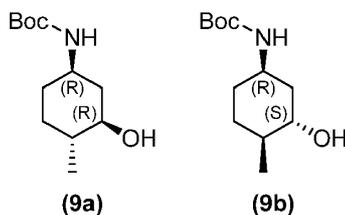
con ácido clorhídrico en un disolvente.

- 15 Por ejemplo, el disolvente es 2-propanol, metanol, éter o dioxano.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (9a):



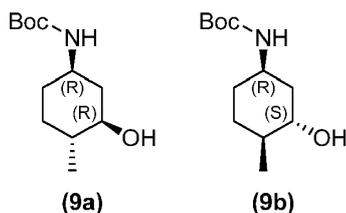
- 20 comprendiendo los procedimientos separar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmulas (9a y 9b):



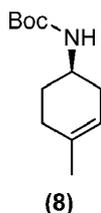
- 25 empleando un procedimiento de separación quiral.

Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC), recrystalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es la

- 30 recrystalización en un disolvente. Por ejemplo, el disolvente de recrystalización es MTBE.
- Los procedimientos pueden comprender además preparar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmulas (9a y 9b):



comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (8):

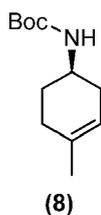


5

con un agente hidroborante, seguido del tratamiento con un oxidante, en un disolvente, en presencia de una base.

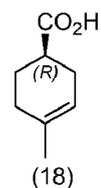
10 Por ejemplo, el agente hidroborante es  $BH_3/THF$ ,  $B_2H_6$ , 9-BBN,  $BCl_3/Me_3SiH$ , o (+)-diisopinocafeilborano. Por ejemplo, el agente hidroborante es  $B_2H_6$ , 9-BBN,  $BCl_3/Me_3SiH$ , o (+)-diisopinocafeilborano. Por ejemplo, el oxidante es  $H_2O_2$  u oxona. Por ejemplo, el disolvente es THF o EtOH. Por ejemplo, el disolvente es THF. Por ejemplo, la base es NaOH.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (8):



15

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (18):

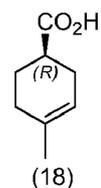


20

con difenilfosforilazida en un disolvente orgánico, en presencia de una base, seguido de la adición de t-butanol y CuCl.

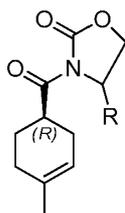
Por ejemplo, el disolvente orgánico es tolueno. Por ejemplo, la base es trietilamina.

25 Los procedimientos pueden comprender además la preparación de un compuesto de fórmula (18):



30

comprendiendo los procedimientos hidrolizar un compuesto de fórmula (22):

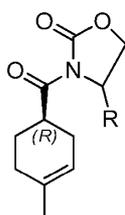


(22)

por el tratamiento con una base y un oxidante.

5 Por ejemplo, R es <sup>i</sup>Pr o CH<sub>2</sub>Ph. Por ejemplo, la base es LiOH. Por ejemplo, el oxidante es H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

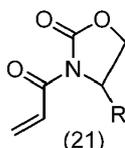
El procedimiento puede comprender además preparar un compuesto de fórmula (22):



(22)

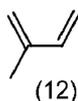
10

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (21):



(21)

15 con un compuesto de fórmula (12):

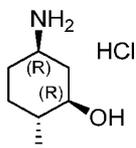


(12)

en condiciones adecuadas para una reacción de Diels-Alder.

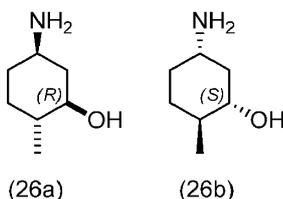
20

También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (A):



(A)

25 comprendiendo los procedimientos separar enantiómeros de fórmulas (26a) y (26b):



(26a)

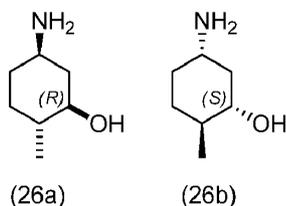
(26b)

empleando un procedimiento de separación quiral.

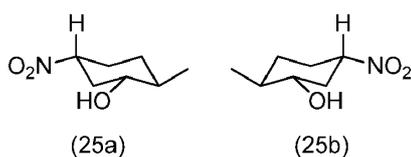
Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es la cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC) o resolución quiral.

5

Los procedimientos pueden comprender además preparar una mezcla de enantiómeros de fórmulas (26a y 26b):



10 comprendiendo los procedimientos poner en contacto una mezcla de enantiómeros de fórmula (25a y 25b):



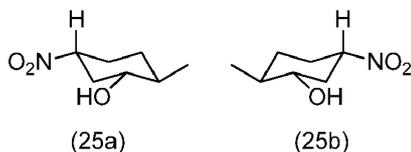
con un agente reductor.

15

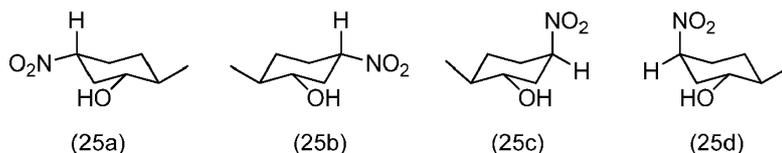
Por ejemplo, el agente reductor es hidrógeno en presencia de Pd/C. Por ejemplo, el agente reductor es Zn en EtOH en presencia de ácido acético.

Los procedimientos pueden comprender además preparar una mezcla de enantiómeros de fórmulas (25a y 25b):

20



comprendiendo los procedimientos racemizar una mezcla de diastereoisómeros de fórmulas (25a, 25b, 25c, y 25d):



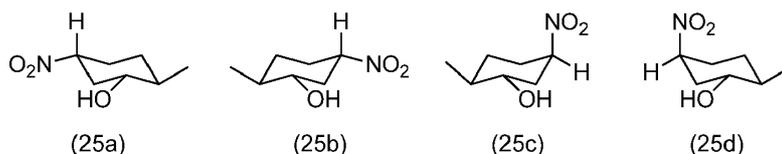
25

por tratamiento con una base.

Por ejemplo, la base se selecciona de entre NaOH, NaOEt, o tBuOK.

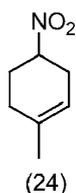
30

Los procedimientos pueden comprender además preparar una mezcla de cuatro diastereoisómeros de fórmulas (25a, 25b, 25c, y 25d):



35

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (24):

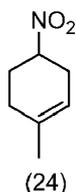


con un agente hidroborante, seguido del tratamiento con un oxidante, en un disolvente, en presencia de una base.

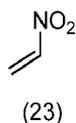
5 Por ejemplo, el agente hidroborante es  $BH_3/THF$ ,  $B_2H_6$ , 9-BBN,  $BCl_3/Me_3SiH$ , o (+)-diisopinocampheilborano. Por ejemplo, el agente hidroborante es  $BH_3$ . En otra, el oxidante es  $H_2O_2$  u oxona. Por ejemplo, el oxidante es  $H_2O_2$ . Por ejemplo, el disolvente es THF o EtOH. Por ejemplo, el disolvente es THF. Por ejemplo, la base es NaOH.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (24):

10

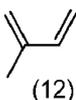


comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (23):



15

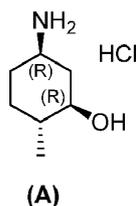
con un compuesto de fórmula (12):



20

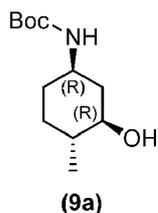
en condiciones adecuadas para una reacción de Diels-Alder.

También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (A):



25

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (9a):

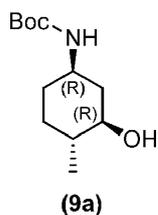


30

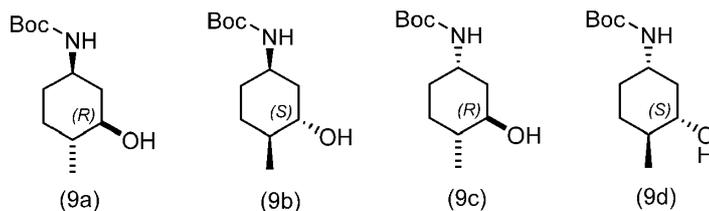
con ácido clorhídrico en un disolvente.

Por ejemplo, el disolvente es 2-propanol, metanol, éter, o dioxano.

35 Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (9a):



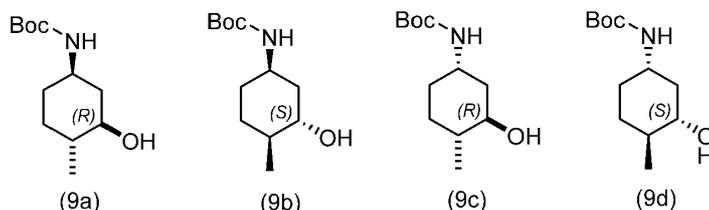
5 comprendiendo los procedimientos separar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmulas (9a, 9b, 9c, y 9d):



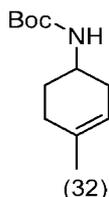
empleando un procedimiento de separación quiral.

10 Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es la cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC).

15 Los procedimientos pueden comprender además preparar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmulas (9a, 9b, 9c, y 9d):



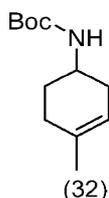
20 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (32):



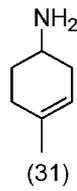
con un agente hidroborante, seguido del tratamiento con un oxidante, en un disolvente, en presencia de una base.

25 Por ejemplo, el agente hidroborante es  $BH_3/THF$ ,  $B_2H_6$ , 9-BBN,  $BCl_3/Me_3SiH$ , o (+)-diisopinocanfeilborano. Por ejemplo, el agente hidroborante es  $BH_3$ . Por ejemplo, el disolvente es THF o EtOH. Por ejemplo, el disolvente es THF. Por ejemplo, el oxidante es  $H_2O_2$  u oxona. Por ejemplo, el oxidante es  $H_2O_2$ . Por ejemplo, la base es NaOH. Por ejemplo, el disolvente es EtOH.

30 Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (32):



comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (31):

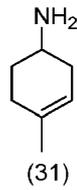


con  $\text{Boc}_2\text{O}$  en un disolvente, opcionalmente en presencia de una base.

5

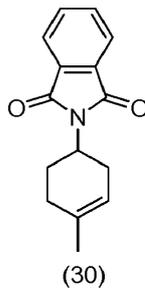
Por ejemplo, el disolvente es DCM. Por ejemplo, la base es trietilamina.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (31):



10

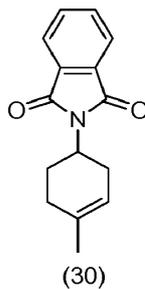
comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (30):



15

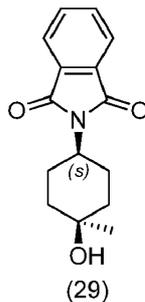
con hidrazina.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (30):



20

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (29):

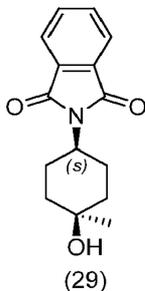


25

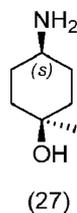
con un agente deshidratante.

Por ejemplo, el agente deshidratante es  $\text{KHSO}_4$  o  $\text{H}_2\text{SO}_4$

5 Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (29):

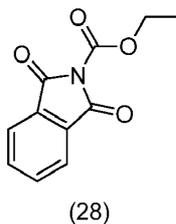


comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (27):



10

con un compuesto de fórmula (28):

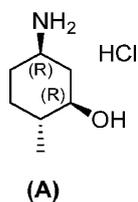


15

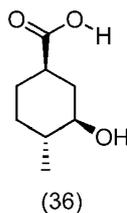
en presencia de una base.

Por ejemplo, la base es  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

20 También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (A):

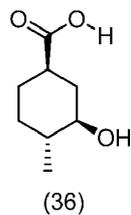


25 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (36):

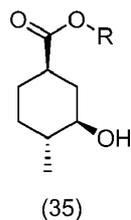


con difenilfosforilazida en presencia de agua.

30 Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (36):



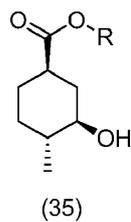
5 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (35):



10 con una base,  
donde R = Me o iPr.

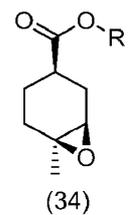
Por ejemplo, la base es NaOH.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (35):



15

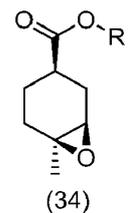
comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (34):



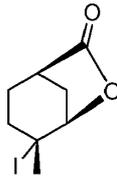
20

con  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ , mg, y TMS-Cl,  
donde R = Me o iPr.

25 Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (34):



comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (33):

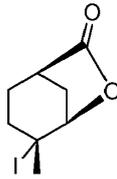


(33)

con un alcóxido.

5 Por ejemplo, el alcóxido es NaOMe o NaOiPr.

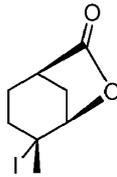
Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (33):



(33)

10

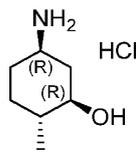
comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (18):



(33)

15 con  $KI_3$  en presencia de  $NaHCO_3$ .

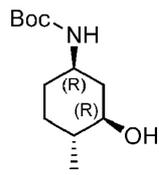
También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (A):



(A)

20

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (9a):



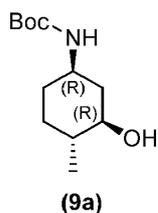
(9a)

25 con ácido clorhídrico en un disolvente.

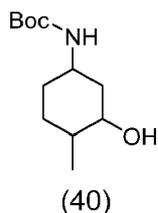
Por ejemplo, el disolvente es 2-propanol, metanol, éter, o dioxano.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (9a):

30



comprendiendo los procedimientos separar una mezcla diastereomérica de compuestos de fórmula (40):

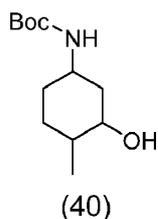


5

empleando un procedimiento de separación quiral.

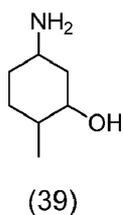
10 Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es la cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC).

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (40):



15

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (39):

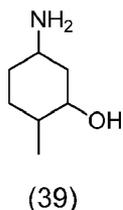


20

con  $\text{Boc}_2\text{O}$  en un disolvente, opcionalmente en presencia de una base.

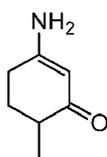
Por ejemplo, el disolvente es DCM. Por ejemplo, la base es trietilamina.

25 Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (39):



30

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (38):

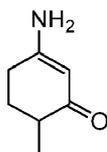


(38)

con un agente reductor.

5 Por ejemplo, el agente reductor es NaBH<sub>4</sub>.

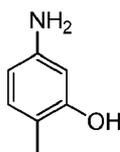
Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (38):



(38)

10

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (37):



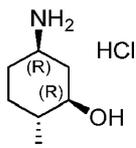
(37)

15 con hidrógeno, en presencia de un catalizador.

Por ejemplo, el catalizador es Pd/C o Pd(OH)<sub>2</sub>/C.

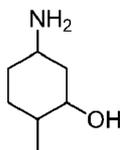
También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (A):

20



(A)

comprendiendo los procedimientos purificar un compuesto de fórmula (39):



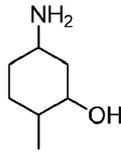
(39)

25

empleando un procedimiento de separación quiral.

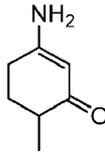
30 Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es la cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC).

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (39):



(39)

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (38):



(38)

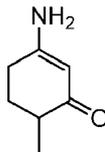
5

con un agente reductor.

Por ejemplo, el agente reductor es NaBH<sub>4</sub>.

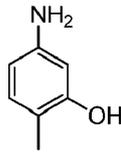
10

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (38):



(38)

15 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (37):



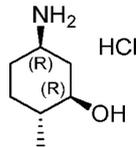
(37)

con hidrógeno, en presencia de un catalizador.

20

Por ejemplo, el catalizador es Pd/C o Pd(OH)<sub>2</sub>/C.

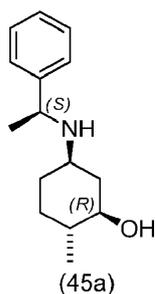
También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (A):



(A)

25

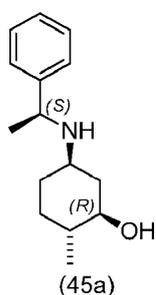
comprendiendo los procedimientos poner en contacto de un compuesto de fórmula (45a):



con hidrógeno, en presencia de un catalizador.

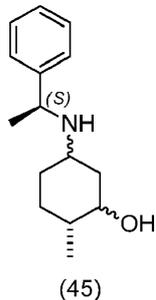
5 Por ejemplo, el catalizador es Pd/C.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (45a):



10

comprendiendo los procedimientos separar diastereoisómeros de un compuesto de fórmula (45):

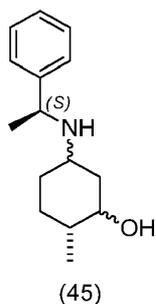


15 empleando un procedimiento de separación quiral.

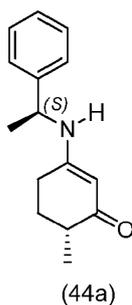
Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es la cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC).

20

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (45):



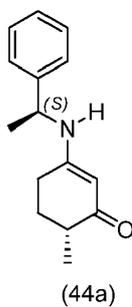
25 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (44a):



con un agente reductor.

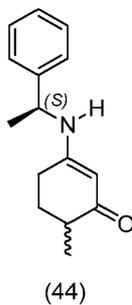
5 Por ejemplo, el agente reductor es NaBH<sub>4</sub>.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (44a):

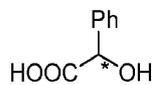


10

comprendiendo los procedimientos separar una mezcla diastereomérica de un compuesto de fórmula (44):

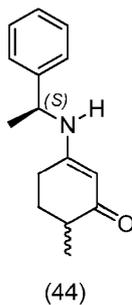


15 empleando la resolución con un compuesto de fórmula:

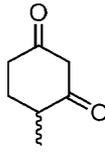


20

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (44):



comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (43):

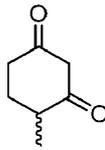


(43)

con una amina quiral.

5 Por ejemplo, la amina quiral es (S)-feniletanamina o (R)-feniletanamina.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (43):



(43)

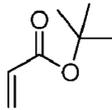
10

comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (42):



(42)

15 con un compuesto de fórmula (41):



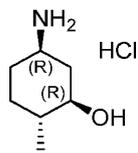
(41)

en presencia de una base.

20

Por ejemplo, la base es KOtBu.

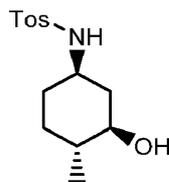
También se describen en esta invención procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (A):



(A)

25

comprendiendo los procedimientos detosilar un compuesto de fórmula (52):



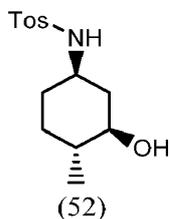
(52)

30

por tratamiento con una base y tiofenol.

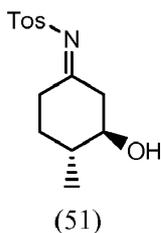
Por ejemplo, la base es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o DBU.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (52):



5

comprendiendo los procedimientos reducir asimétricamente un compuesto de fórmula (51):

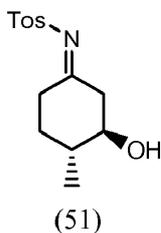


10 por tratamiento con  $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$  y S-SegPhos bajo una atmósfera de hidrógeno, en un disolvente.

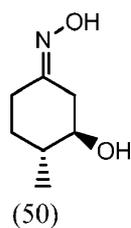
Por ejemplo, el disolvente es TFE.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (51):

15



comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (50):



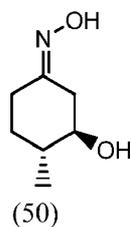
20

con TosCN en un disolvente, en presencia de una base.

Por ejemplo, el disolvente es  $\text{CCl}_4$ . Por ejemplo, la base es trietilamina. Por ejemplo, el procedimiento se realiza a una temperatura de alrededor de  $-23\text{ }^\circ\text{C}$ .

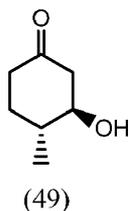
25

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (50):



30

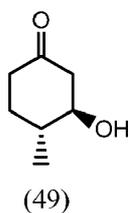
comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (49):



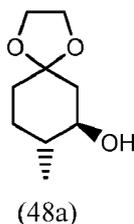
5 con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y Amberlyst A21, en un disolvente.

Por ejemplo, el disolvente puede ser etanol.

10 Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (49):



comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (48a):



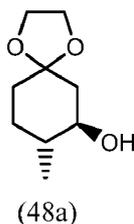
15

con  $\text{FeCl}_3$ , en un disolvente.

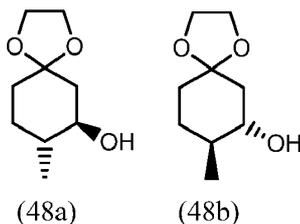
Por ejemplo, el disolvente es DCM.

20

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (48a):



25 comprendiendo los procedimientos separar una mezcla de compuestos de fórmulas (48a y 48b):



empleando un procedimiento de separación quiral.

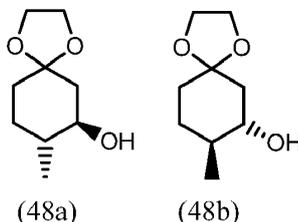
30

Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC),

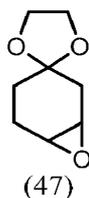
recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. Por ejemplo, el procedimiento de separación quiral es la cromatografía de fluidos supercríticos quiral (SFC) o resolución quiral.

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmulas (48a y 48b):

5



comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (47):



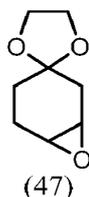
10

con MeLi, en presencia de  $\text{AlMe}_3$ , en un disolvente.

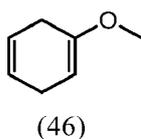
Por ejemplo, el disolvente es heptanos.

15

Los procedimientos pueden comprender además preparar un compuesto de fórmula (47):



20 comprendiendo los procedimientos poner en contacto un compuesto de fórmula (46):



con una cantidad catalítica de p-TsOH, en un disolvente, seguido por el tratamiento con un oxidante.

25

Por ejemplo, el oxidante es m-CPBA. Por ejemplo, el disolvente es DCM.

### FORMAS SÓLIDAS DEL COMPUESTO 1

30 En ciertas realizaciones, se proporcionan en esta invención la Forma A sólida del Compuesto 1, que es cristalina. En ciertas realizaciones, la forma sólida es una forma sólida de un solo componente. En ciertas realizaciones, la forma sólida es un solvato.

Si bien no se pretende desear quedar ligado a teoría particular alguna, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas, *por ejemplo*, estabilidad, solubilidad y tasa de disolución, adecuadas para formas de dosificación farmacéutica y terapéutica. Es más, sin bien no se desea quedar ligado a teoría particular alguna, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas (*por ejemplo*, densidad, compresibilidad, dureza, morfología, escisión, adherencia, solubilidad, absorción de agua, propiedades eléctricas, comportamiento térmico, reactividad en estado sólido, estabilidad física y estabilidad química) que afectan a procedimientos particulares (*por ejemplo*, rendimiento, filtración, lavado, secado, molienda, mezcla, formación de comprimidos, fluidez, disolución, formulación y liofilización), lo que hace que ciertas formas sólidas sean adecuadas para la fabricación de una forma de dosificación sólida. Tales propiedades pueden determinarse usando técnicas de química analítica particulares, incluyendo técnicas analíticas en estado sólido (*por ejemplo*, difracción de rayos X, microscopía, espectroscopía y análisis térmico), tal como se

describe en esta invención y se conoce en la técnica.

La forma sólida proporcionada en esta invención (es decir, la Forma A) y las formas sólidas también descritas en esta invención (*por ejemplo*, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G, Forma H, Forma I, y el sólido amorfo del Compuesto 1) se pueden caracterizar usando una serie de procedimientos conocidos por un experto en la materia, que incluyen, pero no se limitan a, difracción de rayos X de cristal único, difracción en polvo de rayos X (XRPD), microscopía (*por ejemplo*, microscopía electrónica de barrido) (SEM)), análisis térmico (*por ejemplo*, calorimetría de barrido diferencial (DSC), sorción dinámica de vapor (DVS), análisis termogravimétrico (TGA) y microscopía de platina caliente), espectroscopia (*por ejemplo*, infrarroja, Raman y resonancia magnética nuclear en estado sólido), cromatografía líquida de rendimiento ultra alto (UHPLC, por sus siglas en inglés) y espectro de resonancia magnética nuclear protónica (<sup>1</sup>H-RMN). El tamaño de partícula y la distribución del tamaño de la forma sólida proporcionada en esta invención pueden determinarse mediante procedimientos convencionales, tales como la técnica de dispersión de luz láser.

15 La pureza de la forma sólida proporcionada en esta invención puede determinarse mediante procedimientos analíticos estándar, tales como cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en inglés), electroforesis en gel, cromatografía gaseosa, cromatografía líquida de rendimiento ultra alto (UHPLC) y espectrometría de masas (MS).

Debería entenderse que los valores numéricos de los picos de un patrón de difracción en polvo de rayos X pueden variar ligeramente de una máquina a otra o de una muestra a otra, por lo que los valores citados no deben interpretarse como absolutos, sino con una variabilidad permitida, tal como  $\pm 0,2^\circ 2\theta$  (véase Farmacopea de los Estados Unidos, página 2228 (2003)).

También se describen en esta invención procedimientos para preparar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una suspensión de la Forma A en un disolvente; 2) agitar la suspensión durante un período de tiempo (*por ejemplo*, de alrededor de 24 h) a una cierta temperatura (*por ejemplo*, de alrededor de 25 °C o de alrededor de 50 °C); y 3) recoger sólidos de la suspensión por filtración y opcionalmente por secado. También se describen en esta invención procedimientos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una suspensión de la Forma A en un disolvente; 2) agitar la suspensión durante un período de tiempo de alrededor de 24 h a alrededor de 25 °C o de alrededor de 50 °C); y 3) recoger sólidos de la suspensión por filtración a través de filtros de jeringa de PTFE de 0,45  $\mu\text{m}$  y opcionalmente por secado por aire. Por ejemplo, los procedimientos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1 son experimentos de equilibrio, tales como experimentos de suspensión.

También se describen en esta invención procedimientos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) disolver la Forma A en un disolvente para producir una solución; 2) filtrar la solución si la Forma A no se disuelve completamente; y 3) evaporar la solución bajo cierta presión de aire (*por ejemplo*, alrededor de 1 atm) a una cierta temperatura (*por ejemplo*, alrededor de 25 °C o alrededor de 50 °C) para producir un sólido. También se describen en esta invención procedimientos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) disolver la Forma A en un disolvente para producir una solución; 2) filtrar la solución a través de filtros de jeringa de PTFE de 0,45  $\mu\text{m}$  si la Forma A no se disuelve completamente; y 3) evaporar la solución bajo una presión de aire de alrededor de 1 atm a alrededor de 25 °C o alrededor de 50 °C en nitrógeno para producir un sólido. Por ejemplo, los procedimientos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1 son experimentos de evaporación.

También se describen en esta invención procedimientos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una solución saturada de la Forma A en un disolvente a una primera temperatura (*por ejemplo*, alrededor de 60 °C); 2) agitar la solución a la primera temperatura durante un período de tiempo (*por ejemplo*, 10 minutos); 3) filtrar la solución; 4) enfriar la solución lentamente a una segunda temperatura (*por ejemplo*, alrededor de -5 °C a alrededor de 15 °C); y 5) aislar sólidos de la solución y opcionalmente secar. También se describen en esta invención procedimientos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una solución saturada de la Forma A en un disolvente a alrededor de 60 °C); 2) agitar la solución a alrededor de 60 °C durante 10 minutos); 3) filtrar la solución a través de filtros de jeringa de PTFE de 0,45  $\mu\text{m}$ ; 4) enfriar la solución lentamente a alrededor de -5 °C; y 5) aislar sólidos de la solución y opcionalmente secar por aire. Por ejemplo, los procedimientos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1 son experimentos de recristalización por enfriamiento.

También se describen en esta invención procedimientos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una solución saturada de la Forma A en un disolvente a una primera temperatura (*por ejemplo*, alrededor de 60 °C); 2) añadir un anti-disolvente en la solución saturada a la primera temperatura; 3) enfriar a una segunda temperatura (*por ejemplo*, alrededor de -5 °C a alrededor de 15 °C); y 4) recoger un sólido si hay precipitación, y evaporar el disolvente para recoger un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secar. También se describen en esta invención procedimientos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una solución saturada de la Forma A en un disolvente a alrededor de 60 °C); 2) añadir un anti-disolvente en la solución saturada a alrededor de 60 °C; 3) enfriar a alrededor de -5 °C; y 4) recoger un sólido si hay precipitación, y evaporar el disolvente para recoger un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secar por aire. Por ejemplo, la relación en volumen de disolvente y anti-disolvente es de alrededor de 1:9. Por ejemplo, los procedimientos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1 son experimentos de recristalización por anti-disolvente.

Por ejemplo, el disolvente es acetona, DCM, EtOAc, EtOH, EtOH/H<sub>2</sub>O (alrededor de 1:1), H<sub>2</sub>O, heptano, IPA, ACN, ACN/H<sub>2</sub>O (alrededor de 1:1), MEK, MeOH, MTBE, n-BuOH, THF, THF/H<sub>2</sub>O (alrededor de 1:1), tolueno o sulfolano.

Por ejemplo, el anti-disolvente es ACN, heptano, MTBE, o agua.

5

### **Forma A**

En ciertas realizaciones, se proporciona en esta invención la Forma A.

10 En una realización, la Forma A es una forma sólida del Compuesto 1. En una realización, la Forma A es una forma sólida del hidrato de canal no estequiométrico del Compuesto 1. En otra realización, la Forma A es cristalina.

En ciertas realizaciones, la Forma A proporcionada en esta invención se obtiene mediante experimentos de equilibrio, experimentos de evaporación y experimentos de recristalización por anti-disolvente (véase la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla

15 3). En ciertas realizaciones, la Forma A se obtiene de ciertos sistemas disolventes que incluyen MTBE, heptano, agua, EtOH/H<sub>2</sub>O (alrededor de 1:1), MeOH con agua como anti-disolvente, EtOH con agua como anti-disolvente, EtOH con MTBE como anti-disolvente e IPA con heptano como anti-disolvente.

También se describe en esta invención un procedimiento para elaborar la Forma A que comprende las etapas de 1)

20 mezclar la Forma H con una mezcla de disolventes (*por ejemplo*, DMSO) que contiene agua (*por ejemplo*, al menos alrededor de 70 % en volumen de agua); 2) agitar a una temperatura (*por ejemplo*, de alrededor de 20 °C a alrededor de 25 °C, tal como alrededor de 22 °C) durante un período de tiempo (*por ejemplo*, de alrededor de 1 hora a alrededor de 6 horas, tal como alrededor de 3 horas); y 3) recoger sólidos y opcionalmente secar.

25 Por ejemplo, un procedimiento para preparar la Forma A comprende las etapas de 1) mezclar la Forma H con una mezcla de disolventes (*por ejemplo*, DMSO) que contiene agua (*por ejemplo*, al menos alrededor de 50 % en volumen de agua); 2) calentar a una temperatura (*por ejemplo*, de entre alrededor de 60 °C y alrededor de 100 °C, tal como alrededor de 60 °C o alrededor de 70 °C) durante un período de tiempo (*por ejemplo*, de alrededor de 1 hora a alrededor de 6 horas, tal como alrededor de 3 horas); 3) enfriar a una segunda temperatura (*por ejemplo*, de entre

30 alrededor de 10 °C a alrededor de 40 °C, tal como alrededor de 25 °C); y 4) recoger los sólidos y, opcionalmente, secar.

Por ejemplo, un procedimiento para preparar la Forma A comprende las etapas de 1) mezclar la Forma H con una mezcla de disolventes (*por ejemplo*, DMSO) que contiene agua (*por ejemplo*, al menos alrededor de 70 % en volumen

35 de agua); 2) calentar la mezcla resultante a una primera temperatura (*por ejemplo*, de entre alrededor de 60 °C y alrededor de 100 °C, tal como alrededor de 60 °C o alrededor de 70 °C) durante un período de tiempo (*por ejemplo*, de alrededor de 1 hora a alrededor de 6 horas, tal como alrededor de 3 horas); 3) enfriar la mezcla a una segunda temperatura (*por ejemplo*, de entre alrededor de 10 °C a alrededor de 40 °C, tal como alrededor de 25 °C); y 4) recoger los sólidos y, opcionalmente, secar.

40

Por ejemplo, un procedimiento para preparar la Forma A comprende las etapas de 1) mezclar la Forma H con una mezcla de disolventes (*por ejemplo*, DMSO) que contiene al menos alrededor de 70 % en volumen de agua); 2) calentar la mezcla resultante a una temperatura (*por ejemplo*, de entre alrededor de 60 °C y alrededor de 100 °C, tal como alrededor de 60 °C o alrededor de 70 °C) durante un período de tiempo de alrededor de 1 hora a alrededor de

45 6 horas, tal como alrededor de 3 horas); 3) enfriar la mezcla a una temperatura (*por ejemplo*, de entre alrededor de 10 °C a alrededor de 40 °C, tal como alrededor de 25 °C); y 4) recoger los sólidos y, opcionalmente, secar.

En ciertas realizaciones, una forma sólida proporcionada en esta invención, *por ejemplo*, la Forma A, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, mediante mediciones de difracción en polvo de rayos X. En

50 una realización, la Forma A tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 1. En una realización, la Forma A tiene uno o más picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 9,74, 10,55, 11,86, 12,98, 13,61, 15,90, 16,41, 17,20, 17,85, 18,04, 18,54, 19,29, 19,56, 19,84, 20,19, 21,37, 21,83, 22,90, 23,46, 23,84, 24,36, 24,88, 25,29, 26,14, 26,92, 27,83, 28,30, 28,69, 29,21, 30,50, 31,63, 32,11, 32,63, 33,17, 34,32, 34,74, 36,00, 36,56, 36,95, 37,26, 37,61, 38,40, 39,07, 39,34 o 39,64° 2 $\theta$  como se

55 representa en la FIG. 1. En una realización específica, la Forma A tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 10,55, 13,61, 17,20, 17,85, 18,04, 19,84, 22,90 o 24,36° 2 $\theta$ . En otra realización, la Forma A tiene uno, dos, tres o cuatro picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 10,55, 13,61, 17,20 o 19,84° 2 $\theta$ . En otra realización, la Forma A tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho,

60 diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos, cuarenta y tres, cuarenta y cuatro o cuarenta y cinco picos característicos de difracción en polvo de rayos X como se expone en la Tabla 8.

65 La Tabla 7 presenta un resumen de los datos cristalográficos de una determinación de estructura de un solo cristal. En una realización, la Forma A tiene un patrón de empaquetado de cristal sustancialmente como se muestra en la

FIG. 2. En una realización, la Forma A es una forma sólida que se cristaliza en el grupo espacial P2(1)2(1)2(1). En una realización, la Forma A es un hidrato de canal no estequiométrico.

En una realización, la Forma A tiene una imagen de SEM sustancialmente como se muestra en la FIG. 3.

5 En una realización, se proporciona en esta invención la Forma A que tiene un termograma de TGA que corresponde sustancialmente al termograma de TGA representativo como se representa en la FIG. 4. En ciertas realizaciones, la forma cristalina exhibe un termograma de TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente el 0,45 % de la masa total de la muestra entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 150 °C cuando se calienta de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 300 °C. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la forma cristalina pierde de alrededor de 0,1 % a alrededor de 5 %, por ejemplo, de alrededor de 0,45 % o alrededor de 3,3 %, de su masa total cuando se calienta desde alrededor de la temperatura ambiente hasta alrededor de 300 °C.

10 En una realización, se proporciona en esta invención la Forma A que tiene un termograma de DSC sustancialmente como se representa en la FIG. 5 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 223 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

En una realización, se proporciona en esta invención la Forma A que tiene un gráfico de isoterma de DVS sustancialmente como se representa en la FIG. 6.

20 En una realización, se proporciona en esta invención la Forma A que tiene un espectro de <sup>1</sup>H-RMN sustancialmente como se representa en la FIG. 7.

En aún otra realización, la Forma A es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, la Forma A sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. En ciertas realizaciones, la pureza de la Forma A sustancialmente pura no es inferior a alrededor de 95 %, no inferior a alrededor de 96 %, no inferior a alrededor de 97 %, no inferior a alrededor de 98 %, no inferior a alrededor de 98,5 %, no inferior a alrededor de 99 %, no inferior a alrededor de 99,5 % o no inferior a alrededor de 99,8 %.

### 30 **Forma B**

También se describe en esta invención la Forma B.

35 Por ejemplo, la Forma B es una forma sólida del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma B es cristalina. Por ejemplo, la Forma B es una forma solvatada del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma B es una forma solvatada de acetona del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma B es una forma hemisolvatada de acetona del Compuesto 1.

40 Por ejemplo, la Forma B descrita en esta invención se obtiene mediante experimentos de equilibrio, experimentos de evaporación y experimentos de recristalización por anti-disolvente (véase la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3). Por ejemplo, la Forma B se obtiene de ciertos sistemas disolventes que incluyen acetona, MEK, DCM, THF, THF/H<sub>2</sub>O (alrededor de 1:1), e IPA con heptano como anti-disolvente.

45 Por ejemplo, una forma sólida descrita en esta invención, *por ejemplo*, la Forma B, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, mediante mediciones de difracción en polvo de rayos X. Por ejemplo, la Forma B tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 10. Por ejemplo, la Forma B tiene uno o más picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 9,80, 10,30, 12,23, 14,62, 16,70, 17,29, 18,23, 18,59, 19,61, 20,19, 20,66, 20,94, 21,74, 23,03, 23,84, 24,32, 24,58, 25,88, 26,27, 26,86, 27,52, 28,35, 28,62, 29,63, 30,55, 30,87, 31,44, 32,12, 33,71, 33,95, 34,96, 35,94, 36,14, 36,56, 37,22 o 38,76° 2θ como se representa en la FIG. 10. Por ejemplo, la Forma B tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 9,80, 10,30, 14,62, 17,29, 18,23, 20,66, 21,74 o 30,55° 2θ. Por ejemplo, la Forma B tiene uno, dos, tres o cuatro picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 9,80, 17,29, 18,23 o 21,74° 2θ. Por ejemplo, la Forma B tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco o treinta y seis picos característicos de difracción en polvo de rayos X como se expone en la Tabla 9.

60 También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de TGA que corresponde sustancialmente al termograma de TGA representativo como se representa en la FIG. 11. Por ejemplo, la forma cristalina exhibe un termograma de TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente el 8,5 % de la masa total de la muestra entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 175 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C. Por lo tanto, por ejemplo, la forma cristalina pierde alrededor del 8,5 % de su masa total cuando se calienta de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 300 °C. Por ejemplo, la forma cristalina contiene 0,5 equivalentes molares de disolvente en la red cristalina que corresponde a aproximadamente 0,5 moles de acetona por mol del Compuesto 1. El contenido teórico de acetona de un hemisolvato de acetona del Compuesto 1 es 8,3 % en peso, coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. Por ejemplo,

la forma cristalina es un hemisolvato de acetona del Compuesto 1.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 12 que comprende un evento endotérmico con un máximo a alrededor de 147 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 12 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 223 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

10 También se describe en esta invención la Forma B que tiene un espectro de <sup>1</sup>H-RMN sustancialmente como se representa en la FIG. 13.

15 Por ejemplo, la Forma B es sustancialmente pura. Por ejemplo, la Forma B sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. Por ejemplo, la pureza de la Forma B sustancialmente pura no es inferior a alrededor de 95 %, no inferior a alrededor de 96 %, no inferior a alrededor de 97 %, no inferior a alrededor de 98 %, no inferior a alrededor de 98,5 %, no inferior a alrededor de 99 %, no inferior a alrededor de 99,5 % o no inferior a alrededor de 99,8 %.

## 20 **Forma C**

También se describe en esta invención la Forma C.

25 Por ejemplo, la Forma sólida C es una forma sólida del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma C es cristalina. Por ejemplo, la Forma C es una forma solvatada del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma C es una forma solvatada de etanol del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma C es una forma hemisolvatada de etanol del Compuesto 1.

30 Por ejemplo, la Forma C descrita en esta invención se obtiene mediante experimentos de equilibrio, experimentos de evaporación, experimentos de recristalización por enfriamiento y experimentos de recristalización por anti-disolvente (véase la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3). Por ejemplo, la Forma C se obtiene de ciertos sistemas disolventes que incluyen ACN, ACN/H<sub>2</sub>O (alrededor de 1:1), EtOH, EtOH/H<sub>2</sub>O (alrededor de 1:1), IPA, MEK, EtOH con MTBE como anti-disolvente, EtOH con heptano como anti-disolvente, EtOH con ACN como anti-disolvente e IPA con heptano como anti-disolvente.

35 Por ejemplo, una forma sólida descrita en esta invención, *por ejemplo*, la Forma C, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, mediante mediciones de difracción en polvo de rayos X. Por ejemplo, la Forma C tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 14. Por ejemplo, la Forma C tiene uno o más picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 9,83, 10,21, 12,16, 14,66, 15,52, 16,50, 17,26, 17,61, 17,91, 18,18, 18,65, 19,67, 19,99, 20,46, 21,86, 23,32, 23,78, 24,44, 25,65, 25,81, 26,28, 40 26,72, 27,46, 28,04, 28,30, 28,60, 29,56, 30,47, 30,70, 31,29, 31,77, 32,16, 32,94, 33,55, 34,00, 34,85, 35,14, 35,57, 35,90, 36,62, 37,76 o 38,93° 2θ como se representa en la FIG. 14. Por ejemplo, la Forma C tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 9,83, 10,21, 12,16, 17,26, 17,61, 18,18, 20,46 o 21,86° 2θ. Por ejemplo, la Forma C tiene uno, dos, tres o cuatro picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 9,83, 10,21, 17,26 o 21,86° 2θ. Por ejemplo, la Forma C tiene uno, 45 dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, o cuarenta y dos picos característicos de difracción en polvo de rayos X como se expone en la Tabla 10.

50 También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de TGA que corresponde sustancialmente al termograma de TGA representativo como se representa en la FIG. 15. Por ejemplo, la forma cristalina exhibe un termograma de TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente el 7,3% de la masa total de la muestra entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 175 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C. Por lo tanto, por ejemplo, la forma cristalina pierde alrededor del 7,3% de su masa total cuando se calienta de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 300 °C. Por ejemplo, la forma cristalina contiene 0,5 equivalentes molares de disolvente en la red cristalina que corresponde a aproximadamente 0,5 moles de etanol por mol del Compuesto 1. El contenido teórico de etanol de un hemisolvato de etanol del Compuesto 1 es de 6,7 % en peso, coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. Por ejemplo, 60 la forma cristalina es un hemisolvato de etanol del Compuesto 1.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 16 que comprende un evento endotérmico con un máximo a alrededor de 143 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

65 También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como

se representa en la FIG. 16 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 224 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

También se describe en esta invención la Forma C que tiene un espectro de <sup>1</sup>H-RMN sustancialmente como se representa en la FIG. 17.

Por ejemplo, la Forma C es sustancialmente pura. Por ejemplo, la Forma C sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. Por ejemplo, la pureza de la Forma C sustancialmente pura no es inferior a alrededor de 95 %, no inferior a alrededor de 96 %, no inferior a alrededor de 97 %, no inferior a alrededor de 98 %, no inferior a alrededor de 98,5 %, no inferior a alrededor de 99 %, no inferior a alrededor de 99,5 % o no inferior a alrededor de 99,8 %.

### **Forma D**

También se describe en esta invención la Forma D.

Por ejemplo, la Forma D es una forma sólida del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma D es cristalina. Por ejemplo, la Forma D es una forma solvatada del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma D es una forma solvatada de metanol del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma D es una forma hemisolvatada de metanol del Compuesto 1.

Por ejemplo, la Forma D descrita en esta invención se obtiene mediante experimentos de equilibrio, experimentos de evaporación, experimentos de recristalización por enfriamiento y experimentos de recristalización por anti-disolvente (véase la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3). Por ejemplo, la Forma D se obtiene de ciertos sistemas disolventes que incluyen MeOH y MeOH con MTBE como anti-disolvente.

Por ejemplo, una forma sólida descrita en esta invención, *por ejemplo*, la Forma D, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, mediante mediciones de difracción en polvo de rayos X. Por ejemplo, la Forma D tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 18. Por ejemplo, la Forma D tiene uno o más picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 10,37, 12,85, 13,41, 15,68, 16,25, 17,02, 17,54, 17,73, 18,34, 19,52, 19,93, 20,78, 21,09, 21,54, 22,47, 23,11, 23,55, 23,92, 24,51, 24,99, 25,81, 26,47, 26,88, 27,33, 27,83, 28,19, 28,64, 30,08, 30,82, 31,20, 31,60, 32,02, 32,50, 33,58, 34,25, 35,39, 35,87, 36,55, 36,81, 37,06, 37,77 o 38,60° 2θ como se representa en la FIG. 18. Por ejemplo, la Forma D tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 10,37, 13,41, 17,54, 17,73, 19,52, 21,54, 22,47 o 23,92° 2θ. Por ejemplo, la Forma D tiene uno, dos, tres o cuatro picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 10,37, 13,41, 19,52 o 22,47° 2θ. Por ejemplo, la Forma D tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos picos característicos de difracción en polvo de rayos X como se expone en la Tabla 11.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de TGA que corresponde sustancialmente al termograma de TGA representativo como se representa en la FIG. 19. Por ejemplo, la forma cristalina exhibe un termograma de TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente el 4 % de la masa total de la muestra entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 160 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C. Por lo tanto, por ejemplo, la forma cristalina pierde alrededor del 4 % de su masa total cuando se calienta de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 300 °C. Por ejemplo, la forma cristalina contiene 0,5 equivalentes molares de disolvente en la red cristalina que corresponde a aproximadamente 0,5 moles de metanol por mol del Compuesto 1. El contenido teórico de metanol de un hemisolvato de metanol del Compuesto 1 es de 4,7 % en peso, coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. Por ejemplo, la forma cristalina es un hemisolvato de metanol del Compuesto 1.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 20 que comprende un evento endotérmico con un máximo a alrededor de 170 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 20 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 223 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

También se describe en esta invención la Forma D que tiene un espectro de <sup>1</sup>H-RMN sustancialmente como se representa en la FIG. 21.

Por ejemplo, la Forma D es sustancialmente pura. Por ejemplo, la Forma D sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. Por ejemplo, la pureza de la Forma D sustancialmente pura no es inferior a alrededor de 95 %, no inferior a alrededor de 96 %, no inferior a alrededor de

97 %, no inferior a alrededor de 98 %, no inferior a alrededor de 98,5 %, no inferior a alrededor de 99 %, no inferior a alrededor de 99,5 % o no inferior a alrededor de 99,8 %.

### **Forma E**

5 También se describe en esta invención la Forma E.

Por ejemplo, la Forma E es una forma sólida del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma E es cristalina. Por ejemplo, la Forma E es una forma solvatada del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma E es una forma solvatada de n-butanol del  
10 Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma E es una forma hemisolvatada de n-butanol del Compuesto 1.

Por ejemplo, la Forma E descrita en esta invención se obtiene mediante experimentos de equilibrio y experimentos de evaporación (véase la Tabla 1 y Tabla 2). Por ejemplo, la Forma E se obtiene de ciertos sistemas disolventes que incluyen n-butanol.

15 Por ejemplo, una forma sólida descrita en esta invención, *por ejemplo*, la Forma E, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, mediante mediciones de difracción en polvo de rayos X. Por ejemplo, la Forma E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la FIG. 22. Por ejemplo, la Forma E tiene uno o más picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 8,70, 9,92, 10,36, 11,97,  
20 14,50, 15,51, 16,39, 17,29, 18,37, 19,55, 20,10, 21,81, 23,21, 23,45, 24,17, 24,61, 25,44, 25,83, 26,23, 26,45, 26,61, 27,64, 28,48, 29,19, 29,97, 30,39, 30,81, 31,36, 31,66, 32,62, 33,67, 34,75, 35,24, 35,96, 36,48, 37,20, 37,62, 38,93, o 39,20° 2 $\theta$  como se representa en la FIG. 22. Por ejemplo, la Forma E tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 9,92, 10,36, 11,97, 14,50, 17,29, 18,37, 20,10 o 21,81° 2 $\theta$ . Por ejemplo, la Forma E tiene uno, dos, tres o cuatro picos característicos de difracción en  
25 polvo de rayos X a aproximadamente 9,92, 17,29, 18,37 o 21,81° 2 $\theta$ . En otra realización, la Forma E tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho o treinta y nueve picos característicos de difracción en polvo de rayos X como se expone en la  
30 Tabla 12.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de TGA que corresponde sustancialmente al termograma de TGA representativo como se representa en la FIG. 23. Por ejemplo, la forma cristalina exhibe un termograma de TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente el  
35 10,3% de la masa total de la muestra entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 175 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C. Por lo tanto, por ejemplo, la forma cristalina pierde alrededor del 10,3 % de su masa total cuando se calienta de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 300 °C. Por ejemplo, la forma cristalina contiene 0,5 equivalentes molares de disolvente en la red cristalina que corresponde a aproximadamente 0,5 moles de n-butanol por mol del Compuesto 1. El contenido teórico de n-butanol de un  
40 hemisolvato de n-butanol del Compuesto 1 es de 10,3 % en peso, coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. Por ejemplo, la forma cristalina es un hemisolvato de n-butanol del Compuesto 1.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 24 que comprende un evento endotérmico con un máximo a alrededor de 124 °C cuando se  
45 calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 24 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 224 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

50 También se describe en esta invención la Forma E que tiene un espectro de <sup>1</sup>H-RMN sustancialmente como se representa en la FIG. 25.

Por ejemplo, la Forma E es sustancialmente pura. Por ejemplo, la Forma E sustancialmente pura se encuentra  
55 sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. Por ejemplo, la pureza de la Forma E sustancialmente pura no es inferior a alrededor de 95 %, no inferior a alrededor de 96 %, no inferior a alrededor de 97 %, no inferior a alrededor de 98 %, no inferior a alrededor de 98,5 %, no inferior a alrededor de 99 %, no inferior a alrededor de 99,5 % o no inferior a alrededor de 99,8 %.

### **Forma F**

También se describe en esta invención la Forma F.

Por ejemplo, la Forma F es una forma sólida del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma F es cristalina. Por ejemplo, la  
65 Forma F es una forma solvatada del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma F es una forma solvatada de tolueno del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma F es una forma solvatada de tolueno 0,3 molar del Compuesto 1.

Por ejemplo, la Forma F descrita en esta invención se obtiene mediante experimentos de equilibrio (véase la Tabla 1). Por ejemplo, la Forma F se obtiene de ciertos sistemas disolventes que incluyen tolueno.

5 Por ejemplo, una forma sólida proporcionada en esta invención, *por ejemplo*, la Forma F, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, mediante mediciones de difracción en polvo de rayos X. Por ejemplo, la Forma F tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la FIG. 26. Por ejemplo, la Forma F tiene uno o más picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 8,07, 9,21, 10,58, 10,88, 12,06, 14,56, 14,87, 16,28, 17,45, 17,79, 18,53, 19,65, 20,05, 20,85, 21,10, 23,72, 24,41, 25,11, 25,98, 26,61, 27,94, 10 29,25, 30,40, 32,00, 34,06, 35,72, 36,58 o 37,59° 2 $\theta$  como se representa en la FIG. 26. Por ejemplo, la Forma F tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 8,07, 9,21, 12,06, 17,45, 17,79, 18,53, 20,85 o 21,10° 2 $\theta$ . Por ejemplo, la Forma F tiene uno, dos, tres o cuatro picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 17,45, 18,53, 20,85 o 21,10° 2 $\theta$ . Por ejemplo, la Forma F tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, 15 quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete o veintiocho picos característicos de difracción en polvo de rayos X como se expone en la Tabla 13.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de TGA que 20 corresponde sustancialmente al termograma de TGA representativo como se representa en la FIG. 27. Por ejemplo, la forma cristalina exhibe un termograma de TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente el 6,9% de la masa total de la muestra entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 175 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C. Por lo tanto, por ejemplo, la forma cristalina pierde alrededor del 6,9 % de su masa total cuando se calienta de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 300 °C.

25 También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 28 que comprende un evento endotérmico con un máximo a alrededor de 113 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

30 También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 28 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 223 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

También se describe en esta invención la Forma F que tiene un espectro de <sup>1</sup>H-RMN sustancialmente como se 35 representa en la FIG. 29. Por ejemplo, el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la Forma F muestra que la Forma F contiene alrededor de 0,3 equivalentes molares de tolueno. Por ejemplo, la F es un solvato de tolueno de 0,3 equivalentes molares del Compuesto 1.

Por ejemplo, la Forma F es sustancialmente pura. Por ejemplo, la Forma F sustancialmente pura se encuentra 40 sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. Por ejemplo, la pureza de la Forma F sustancialmente pura no es inferior a alrededor de 95 %, no inferior a alrededor de 96 %, no inferior a alrededor de 97 %, no inferior a alrededor de 98 %, no inferior a alrededor de 98,5 %, no inferior a alrededor de 99 %, no inferior a alrededor de 99,5 % o no inferior a alrededor de 99,8 %.

#### 45 **Forma G**

También se describe en esta invención la Forma G.

Por ejemplo, la Forma G es una forma sólida del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma G es cristalina. En una 50 realización, la Forma G es una forma solvatada del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma G es una forma solvatada de EtOAc del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma G es una forma hemisolvatada de EtOAc del Compuesto 1.

Por ejemplo, la Forma G descrita en esta invención se obtiene mediante experimentos de equilibrio, experimentos de 55 evaporación y experimentos de recristalización por anti-disolvente (véase la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3). Por ejemplo, la Forma G se obtiene de ciertos sistemas disolventes que incluyen EtOAc.

Por ejemplo, una forma sólida descrita en esta invención, *por ejemplo*, la Forma G, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, mediante mediciones de difracción en polvo de rayos X. Por ejemplo, la Forma G tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 30. Por ejemplo, la Forma G 60 tiene uno o más picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 8,63, 9,51, 10,34, 12,14, 14,43, 16,44, 16,94, 17,33, 17,90, 18,58, 19,10, 20,09, 20,41, 20,80, 21,28, 22,66, 23,62, 24,33, 25,55, 25,65, 26,42, 26,89, 27,00, 27,78, 28,83, 29,86, 31,22, 31,77, 32,67, 33,90, 34,28, 35,04, 35,44, 36,24, 36,57, 37,59, 38,00 o 38,76° 2 $\theta$  como se representa en la FIG. 30. Por ejemplo, la Forma G tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 9,51, 10,34, 16,94, 17,33, 17,90, 21,28, 28,83 o 31,22° 2 $\theta$ . Por ejemplo, la Forma G tiene uno, dos, tres o cuatro picos característicos de difracción en polvo 65 de rayos X a aproximadamente 9,51, 10,34, 17,90 o 21,28° 2 $\theta$ . Por ejemplo, la Forma G tiene uno, dos, tres, cuatro,

cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete o treinta y ocho picos característicos de difracción en polvo de rayos X como se expone en la Tabla 14.

5 También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de TGA que corresponde sustancialmente al termograma de TGA representativo como se representa en la FIG. 31. Por ejemplo, la forma cristalina exhibe un termograma de TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente el 11,9% de la masa total de la muestra entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 175 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C. Por lo tanto, por ejemplo, la forma cristalina pierde alrededor del 11,9% de su masa total cuando se calienta de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 300 °C. Por ejemplo, la forma cristalina contiene 0,5 equivalentes molares de disolvente en la red cristalina que corresponde a aproximadamente 0,5 moles de EtOAc por mol del Compuesto 1. El contenido teórico de EtOAc de un hemisolvato de EtOAc del Compuesto 1 es de 12,1 % en peso, coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. Por ejemplo, 10 la forma cristalina es un hemisolvato de EtOAc del Compuesto 1.  
15 la forma cristalina es un hemisolvato de EtOAc del Compuesto 1.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 32 que comprende un evento endotérmico con un máximo a alrededor de 116 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

20 También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 32 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 223 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

25 También se describe en esta invención la Forma G que tiene un espectro de <sup>1</sup>H-RMN sustancialmente como se representa en la FIG. 33. Por ejemplo, el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la Forma G muestra que la Forma G contiene alrededor de 0,5 equivalentes molares de EtOAc. Por ejemplo, la Forma G es un hemisolvato de EtOAc del Compuesto 1.

30 Por ejemplo, la Forma G es sustancialmente pura. Por ejemplo, la Forma G sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. Por ejemplo, la pureza de la Forma G sustancialmente pura no es inferior a alrededor de 95 %, no inferior a alrededor de 96 %, no inferior a alrededor de 97 %, no inferior a alrededor de 98 %, no inferior a alrededor de 98,5 %, no inferior a alrededor de 99 %, no inferior a alrededor de 99,5 % o no inferior a alrededor de 99,8 %.

### 35 **Forma H**

También se describe en esta invención la Forma H.

40 Por ejemplo, la Forma H es una forma sólida del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma H es cristalina. Por ejemplo, la Forma H es una forma solvatada del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma H es una forma solvatada de DMSO del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma H es una forma hemisolvatada de DMSO del Compuesto 1.

45 Por ejemplo, la Forma H descrita en esta invención se obtiene mediante experimentos de equilibrio, experimentos de evaporación, experimentos de recristalización por enfriamiento y experimentos de recristalización por anti-disolvente. Por ejemplo, la Forma H se obtiene de ciertos sistemas disolventes que incluyen DMSO.

También se describe en esta invención procedimientos de preparación de la Forma H que comprenden las etapas de 1) mezclar 2-cloro-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida con *terc*-butilamina y DMSO; 2) calentar a una temperatura (*por ejemplo*, de entre alrededor de 55 a alrededor de 80 °C, tal como de alrededor de 68 °C) durante un período de tiempo (*por ejemplo*, de alrededor de 40 horas a alrededor de 80 horas, tal como alrededor de 60 horas); 3) enfriar a temperatura ambiente; 4) agregar agua; y 5) recoger sólidos y opcionalmente secar. Por ejemplo, la temperatura es de entre alrededor de 55 a alrededor de 80 °C, tal como alrededor de 68 °C. Por ejemplo, el período de tiempo es de alrededor de 40 horas a alrededor de 80 horas, tal como alrededor de 60 55 horas. Por ejemplo, se agrega agua durante alrededor de 1 hora a alrededor de 4 horas, tal como alrededor de 2 horas.

Por ejemplo, una forma sólida descrita en esta invención, *por ejemplo*, la Forma H, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, mediante mediciones de difracción en polvo de rayos X. Por ejemplo, la Forma H tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 34. Por ejemplo, la Forma H tiene uno o más picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 8,69, 9,74, 10,23, 12,17, 14,64, 15,38, 16,33, 17,22, 18,04, 18,55, 20,10, 20,62, 21,76, 23,10, 24,18, 25,65, 26,18, 26,78, 27,27, 27,83, 28,43, 29,50, 30,00, 30,54, 31,03, 32,07, 32,65, 33,41, 33,74, 34,86, 35,25, 35,77, 36,22, 36,62, 37,08, 37,59 o 38,78° 2θ como se representa en la FIG. 34. Por ejemplo, la Forma H tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 9,74, 10,23, 14,64, 17,22, 18,04, 18,55, 21,76 o 24,18° 2θ. Por ejemplo, la Forma H tiene uno, dos, tres o cuatro picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 9,74, 17,22, 18,04 o 21,76° 2θ. Por ejemplo, la Forma H tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, 65

siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis o treinta y siete picos característicos de difracción en polvo de rayos X como se expone en la Tabla 15.

5

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de TGA que corresponde sustancialmente al termograma de TGA representativo como se representa en la FIG. 35. Por ejemplo, la forma cristalina exhibe un termograma de TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente el 11,2% de la masa total de la muestra entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 175 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C. Por lo tanto, por ejemplo, la forma cristalina pierde alrededor del 11,2% de su masa total cuando se calienta de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 300 °C. Por ejemplo, la forma cristalina contiene 0,5 equivalentes molares de disolvente en la red cristalina que corresponde a aproximadamente 0,5 moles de DMSO por mol del Compuesto 1. El contenido teórico de DMSO de un hemisolvato de DMSO del Compuesto 1 es de 10,8 % en peso, coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. En ciertas realizaciones, la forma cristalina es un hemisolvato de DMSO del Compuesto 1.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 36 que comprende un evento endotérmico con un máximo a alrededor de 160 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

20

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 36 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 222 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

Por ejemplo, la Forma H es sustancialmente pura. Por ejemplo, la Forma H sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. Por ejemplo, la pureza de la Forma H sustancialmente pura no es inferior a alrededor de 95 %, no inferior a alrededor de 96 %, no inferior a alrededor de 97 %, no inferior a alrededor de 98 %, no inferior a alrededor de 98,5 %, no inferior a alrededor de 99 %, no inferior a alrededor de 99,5 % o no inferior a alrededor de 99,8 %.

30

### **Forma I**

También se describe en esta invención la Forma I.

Por ejemplo, la Forma I es una forma sólida del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma I es cristalina. Por ejemplo, la Forma I es una forma solvatada del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma I es una forma solvatada de sulfolano del Compuesto 1. Por ejemplo, la Forma I es una forma solvatada de sulfolano 0,75 molar del Compuesto 1.

Por ejemplo, la Forma I descrita en esta invención se obtiene mediante experimentos de recristalización por enfriamiento y experimentos de recristalización por anti-disolvente. Por ejemplo, la Forma I se obtiene de ciertos sistemas disolventes que incluyen sulfolano y agua. Por ejemplo, la Forma I se obtiene de una mezcla disolvente de sulfolano y agua (*por ejemplo*, alrededor de 1:1).

Por ejemplo, una forma sólida descrita en esta invención, *por ejemplo*, la Forma I, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, mediante mediciones de difracción en polvo de rayos X. Por ejemplo, la Forma I tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 38. Por ejemplo, la Forma I tiene uno o más picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 7,94, 10,50, 10,80, 11,86, 13,54, 13,92, 14,79, 16,00, 17,26, 18,27, 18,82, 19,48, 19,78, 20,65, 21,31, 21,78, 22,83, 23,53, 24,12, 24,75, 25,66, 26,29, 27,71, 28,18, 28,73, 29,17, 30,01, 30,52, 31,18, 31,60, 31,85, 32,36, 32,93, 33,59, 34,20, 34,76, 35,42, 36,56 o 37,67° 2 $\theta$  como se representa en la FIG. 38. Por ejemplo, la Forma I tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 7,94, 10,50, 11,86, 16,00, 17,26, 18,27, 20,65 o 24,12° 2 $\theta$ . Por ejemplo, la Forma I tiene uno, dos, tres o cuatro picos característicos de difracción en polvo de rayos X a aproximadamente 7,94, 16,00, 18,27 o 20,65° 2 $\theta$ . Por ejemplo, la Forma I tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho o treinta y nueve picos característicos de difracción en polvo de rayos X como se expone en la Tabla 16.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 39 que comprende un evento endotérmico con un máximo a alrededor de 118 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

También se describe en esta invención una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 39 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 213 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

65

Por ejemplo, la Forma I es sustancialmente pura. Por ejemplo, la Forma I sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. Por ejemplo, la pureza de la Forma I sustancialmente pura no es inferior a alrededor de 95 %, no inferior a alrededor de 96 %, no inferior a alrededor de 97 %, no inferior a alrededor de 98 %, no inferior a alrededor de 98,5 %, no inferior a alrededor de 99 %, no inferior a alrededor de 99,5 % o no inferior a alrededor de 99,8 %.

### **Sólido amorfo**

También se describe en esta invención un sólido amorfo del Compuesto 1.

10

Por ejemplo, el sólido amorfo descrito en esta invención se obtiene mediante tratamiento térmico de la Forma A. Por ejemplo, el procedimiento de tratamiento térmico comprende: (1) equilibrar la temperatura de la Forma A a una temperatura particular (*por ejemplo*, alrededor de 25 °C); (2) calentar a una primera temperatura (*por ejemplo*, alrededor de 235 °C) a una primera velocidad (*por ejemplo*, alrededor de 10 °C por minuto); (3) mantener isotérmicamente durante un primer período de tiempo (*por ejemplo*, alrededor de 2 minutos); (4) enfriar a una segunda temperatura (*por ejemplo*, alrededor de -10 °C) a una segunda velocidad (*por ejemplo*, alrededor de 30 °C por minuto); (5) modular la temperatura a una tercera velocidad (*por ejemplo*, alrededor de 0,64 °C cada 40 segundos); (6) mantener isotérmicamente durante un segundo período de tiempo (*por ejemplo*, alrededor de 5 minutos); (7) calentar a una tercera temperatura (*por ejemplo*, alrededor de 213 °C) a una cuarta velocidad (*por ejemplo*, alrededor de 3 °C por minuto); y (8) recoger el sólido resultante.

15

20

Por ejemplo, el sólido amorfo tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 41.

25

También se describe en esta invención un sólido amorfo del Compuesto 1 que tiene un termograma de DSC como se representa en la FIG. 42 que comprende una temperatura de transición vítrea de 106,6 °C cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 300 °C.

30

Por ejemplo, el sólido amorfo del Compuesto 1 es sustancialmente puro. Por ejemplo, el sólido amorfo sustancialmente puro del Compuesto 1 se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E, la Forma F, la Forma G, la Forma H y la Forma I. Por ejemplo, la pureza del sólido amorfo sustancialmente puro no es inferior a alrededor de 95 %, no inferior a alrededor de 96 %, no inferior a alrededor de 97 %, no inferior a alrededor de 98 %, no inferior a alrededor de 98,5 %, no inferior a alrededor de 99 %, no inferior a alrededor de 99,5 % o no inferior a alrededor de 99,8 %.

35

### **COMPUESTOS PARA SU USO EN UN PROCEDIMIENTO DE TRATAMIENTO**

40

Las formas sólidas del Compuesto 1 tienen utilidad como productos farmacéuticos para tratar, prevenir o mejorar afecciones en animales o seres humanos. Además, las formas sólidas del Compuesto 1 son activas contra proteínas quinasas, particularmente JNK1 y/o JNK2. En consecuencia, en esta invención se proporcionan muchos usos de las formas sólidas del Compuesto 1, incluyendo el tratamiento o prevención de aquellas enfermedades expuestas a continuación. En esta invención se proporciona la administración de una cantidad efectiva de una o más formas sólidas del Compuesto 1 a un sujeto en necesidad del mismo.

45

También se describen en esta invención procedimientos para inhibir una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa, que comprenden poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto 1. Por ejemplo, la quinasa es JNK1, JNK2 o mutantes o isoformas de los mismos, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, la forma sólida del Compuesto A es la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E, la Forma F, la Forma G, la Forma H, la Forma I, el sólido amorfo o una mezcla de los mismos. También se describen en esta invención las formas sólidas del Compuesto 1 para su uso en tales procedimientos de inhibición de una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa.

50

55

En otro aspecto proporcionado en esta invención, se proporciona la forma de cristal en esta invención para su uso en procedimientos para tratar o prevenir uno o más trastornos seleccionados de entre fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos o lupus, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto 1. En algunas de tales realizaciones, el lupus es lupus eritematoso (tal como lupus eritematoso discoide o lupus eritematoso cutáneo) o lupus sistémico.

60

En otro aspecto proporcionado en esta invención, se proporciona la forma de cristal en esta invención para su uso en procedimientos para tratar o prevenir trastornos fibróticos hepáticos, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular y fibrosis hepática coincidente con la ingestión crónica o repetida de alcohol (hepatitis alcohólica), con infección (*por ejemplo*, infección viral como el VHC), trasplante de hígado o con daño hepático inducido por fármacos (*por ejemplo*, toxicidad por acetaminofén), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto 1. En algunos de estos aspectos, se proporcionan

65

en esta invención las formas de cristal proporcionadas en esta invención para su uso en procedimientos para tratar o prevenir diabetes o síndrome metabólico que causa trastornos fibróticos hepáticos, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria y hepatitis, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto 1.

En otro aspecto proporcionado en esta invención, se proporciona la forma de cristal para su uso en procedimientos para tratar o prevenir afecciones tratables o prevenibles por inhibición de JNK1 y/o JNK2, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto 1. Ejemplos de tales afecciones incluyen artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad inflamatoria intestinal; síndrome del intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; diabetes tipo II; obesidad; aterosclerosis; restenosis después de la angioplastia; hipertrofia del ventrículo izquierdo; infarto de miocardio; apoplejía; daños isquémicos del corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo de trasplantes de órganos agudo o crónico; conservación del órgano para el trasplante; fallo orgánico o pérdida de extremidad (por ejemplo, incluyendo, pero no limitado a, el que resulta de lesión por isquemia-reperfusión, traumatismo, lesión corporal grave, accidente de coche, lesión por aplastamiento o fallo de trasplante); enfermedad de injerto contra huésped; choque por endotoxina; fallo multiorgánico; psoriasis; quemadura por exposición al fuego, productos químicos o radiación; eccema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; afecciones isquémicas asociadas con cirugía o lesión traumática (por ejemplo, accidente automovilístico, herida por disparo o aplastamiento de extremidades); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas; tumores sólidos y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cuello uterino, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o uterino. Generalmente, todos los compuestos de la presente invención están destinados a su uso en un procedimiento de tratamiento de todas las enfermedades descritas.

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La forma sólida del Compuesto 1 puede administrarse a un sujeto por vía oral, tópica o parenteral en la forma convencional de preparaciones, tales como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, trociscos, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones, jarabes, parches, cremas, lociones, ungüentos, geles, pulverizaciones, soluciones y emulsiones. Las formulaciones adecuadas se pueden preparar por procedimientos comúnmente empleados usando aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, como un excipiente (*por ejemplo*, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (*por ejemplo*, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un desintegrador (*por ejemplo*, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (*por ejemplo*, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato de sodio), un agente aromatizante (*por ejemplo*, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (*por ejemplo*, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizador (*por ejemplo*, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (*por ejemplo*, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (*por ejemplo*, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (*por ejemplo*, agua) y cera base (*por ejemplo*, manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol). La cantidad efectiva de la forma sólida del Compuesto 1 en la composición farmacéutica puede encontrarse en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, alrededor de 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en una dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

La dosis de la forma sólida del Compuesto 1 que se va a administrar a un sujeto es bastante amplia y variable y puede estar sujeta al juicio de un profesional médico. En general, la forma sólida del Compuesto 1 puede administrarse de una a cuatro veces al día en una dosis de alrededor de 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto, pero la dosificación anterior puede variar adecuadamente dependiendo de la edad, el peso corporal y la afección médica del sujeto y el tipo de administración. En un ejemplo, la dosis es de alrededor de 0,01 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 5 mg/kg del peso corporal de un sujeto, alrededor de 0,05 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 1 mg/kg del peso corporal de un sujeto, alrededor de 0,1 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 0,75 mg/kg del peso corporal de un sujeto o alrededor de 0,25 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 0,5 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una realización, una dosis se administra por día. En cualquier caso dado, la cantidad de la forma sólida del Compuesto 1 que se administre dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración. En una realización, la aplicación de una concentración tópica proporciona exposiciones intracelulares o concentraciones de aproximadamente 0,01-10  $\mu\text{M}$ .

En otra realización, en esta invención se proporciona la forma de cristal proporcionada en esta invención para su uso en procedimientos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de alrededor de 0,375 mg/día a alrededor de 750 mg/día, alrededor de 0,75 mg/día a alrededor de 375 mg/día, alrededor de 3,75 mg/día a alrededor de 75 mg/día, alrededor de 7,5 mg/día a alrededor de 55 mg/día o

alrededor de 18 mg/día a alrededor de 37 mg/día de la forma sólida del Compuesto 1 para un sujeto en necesidad del mismo.

5 En otra realización, se proporciona en esta invención, la forma de cristal proporcionada en esta invención para su uso en procedimientos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de alrededor de 1 mg/día a alrededor de 1200 mg/día alrededor de 10 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 100 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 400 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 600 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 400 mg/día alrededor de 800 mg/día, alrededor de 60 mg/día alrededor de 720 mg/día, alrededor de 240 mg/día a alrededor de 720 mg/día o alrededor de 10 600 mg/día alrededor de 800 mg/día de la forma sólida del Compuesto 1 a un sujeto en necesidad del mismo. En una realización particular, los procedimientos descritos en esta invención comprenden la administración de 400 mg/día, 600 mg/día o 800 mg/día de la forma sólida del Compuesto 1 a un sujeto en necesidad del mismo.

15 En otra realización, se proporciona en esta invención, la forma de cristal proporcionada en esta invención para su uso en procedimientos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de alrededor de 10 mg/día a alrededor de 720 mg/día, alrededor de 10 mg/día a alrededor de 480 mg/día, alrededor de 60 mg/día a alrededor de 720 mg/día o alrededor de 240 mg/día a alrededor de 720 mg/día de la forma sólida del Compuesto 1 a un sujeto en necesidad del mismo.

20 En otra realización, en esta invención se proporcionan formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre 10 mg y 100 mg, alrededor de 1 mg y 200 mg, alrededor de 35 mg y alrededor de 1400 mg, alrededor de 125 mg y alrededor de 1000 mg, alrededor de 250 mg y alrededor de 1000 mg, o alrededor de 500 mg y alrededor de 1000 mg de la forma sólida del Compuesto 1.

25 En una realización particular, se proporcionan en esta invención formulaciones de dosificación unitaria que comprenden alrededor de 100 mg o 400 mg de la forma sólida del Compuesto 1.

30 En otra realización, se proporcionan en esta invención formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 100 mg, 120 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 240 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 480 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 720 mg, 750 mg, 1000 mg o 1400 mg de una forma sólida del Compuesto 1.

35 En otra realización, se proporcionan en esta invención formulaciones de dosificación unitaria que comprenden alrededor de 10 mg, 30 mg o 100 mg de la forma sólida del Compuesto 1.

40 La forma sólida del Compuesto 1 puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces diariamente. En una realización particular, se administran dosis de 600 mg o menos como una dosis diaria y se administran dosis de más de 600 mg dos veces al día en una cantidad igual a la mitad de la dosis diaria total. En una realización, la forma sólida del Compuesto 1 se puede administrar una vez al día durante 14 días.

45 La forma sólida del Compuesto 1 puede administrarse oralmente por razones de conveniencia. En una realización, cuando se administra oralmente, la forma sólida del Compuesto 1 se administra con comida y agua. En otra realización, la forma sólida del Compuesto 1 se dispersa en agua o zumo (*por ejemplo*, zumo de manzana o zumo de naranja) y se administra oralmente como una suspensión.

50 La forma sólida del Compuesto 1 también puede administrarse por vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosal, por inhalación, o tópicamente en los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración se deja a criterio del profesional médico y puede depender en parte del lugar de la afección médica.

También se describen en esta invención cápsulas que contienen una forma sólida del Compuesto 1 sin un portador, excipiente, o vehículo adicional.

55 También se describen en esta invención composiciones que comprenden una cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto 1 y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, donde un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, la composición es una composición farmacéutica.

60 Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un único comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido. Por ejemplo, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tales como la sal de clorhidrato. En general, todas las composiciones se preparan según procedimientos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse mezclando 65 una forma sólida del Compuesto 1 con un portador o diluyente adecuado y rellenar con la cantidad apropiada de la mezcla las cápsulas. Los portadores y diluyentes habituales incluyen, pero no están limitados a, sustancias en polvo

inertes tales como almidón de muchas clases diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

Los comprimidos pueden prepararse por compresión directa, por granulación en húmedo, o por granulación en seco.

- 5 Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegradores, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. También son útiles los derivados de celulosa en polvo. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, incluyendo goma arábica, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. También pueden servir como aglutinantes el polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.

- 15 Podría ser necesario un lubricante en una formulación de comprimido para prevenir que el comprimido y los punzones se peguen en el troquel. El lubricante puede elegirse de entre sólidos deslizantes tales como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los desintegrantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluye almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, pueden usarse almidones de maíz y de patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar como un sabor y sellador, o con agentes protectores que forman una película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también pueden formularse como comprimidos masticables, por ejemplo, usando sustancias tales como manitol en la formulación.

Cuando se desea administrar la forma sólida del Compuesto 1 como un supositorio, pueden usarse las bases típicas.

- 25 La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se puede modificar por la adición de ceras para elevar su punto de fusión ligeramente. Se usan ampliamente las bases de supositorio miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

- 30 Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención comprenden la Forma A, incluyendo la Forma A sustancialmente pura.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención comprenden la Forma B, incluyendo la Forma B sustancialmente pura.

- 35 Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención comprenden la Forma C, incluyendo la Forma C sustancialmente pura.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención comprenden la Forma D, incluyendo la Forma D sustancialmente pura.

- 40 Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención comprenden la Forma E, incluyendo la Forma E sustancialmente pura.

- 45 Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención comprenden la Forma F, incluyendo la Forma F sustancialmente pura.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención comprenden la Forma G, incluyendo la Forma G sustancialmente pura.

- 50 Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención comprenden la Forma H, incluyendo la Forma H sustancialmente pura.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención comprenden la Forma I, incluyendo la Forma I sustancialmente pura.

- 55 Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención comprenden el sólido amorfo, incluyendo el sólido amorfo sustancialmente puro.

- 60 Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención comprenden una mezcla de una o más formas sólidas del Compuesto 1, incluyendo la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E, la Forma F, la Forma G, la Forma H, la Forma I y el sólido amorfo, donde todas las combinaciones posibles de las formas sólidas del Compuesto 1 son posibles.

## EJEMPLOS

- 65 Los siguientes Ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, no de limitación. Las siguientes abreviaturas se utilizan

en las descripciones y los ejemplos:

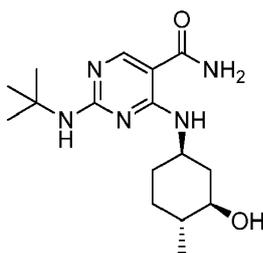
	ACN:	Acetonitrilo
	Am:	Amorfo
5	AmPhos:	p-dimetilaminofenilditbutilfosfina
	IFA:	Ingrediente farmacéutico activo
	Boc:	terc-butoxicarbonilo
	n-BuOH:	n-butanol
	dba:	Dibencilidenacetona
10	DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM:	Diclorometano
	DIPEA:	N,N-diisopropiletilamina
	DMAc:	N,N-dimetilacetamida
	DMF:	N,N-dimetilformida
15	DMSO:	Dimetilsulfóxido
	DSC:	Calorimetría diferencial de barrido
	DVS:	Sorción dinámica de vapor
	EDTA:	Ácido etilendiaminotetraacético
	ESI:	Ionización por electro spray
20	EtOAc:	Acetato de etilo
	EtOH:	Etanol
	FTIR:	Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier
	HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	IPA:	2-propanol
25	IPAc:	Acetato de isopropilo
	LCMS:	Cromatografía líquida con espectroscopia de masas
	MEK:	Metil etil cetona
	MeOH:	Metanol
	2-MeTHF:	2-metil tetrahidrofurano
30	pf:	Punto de fusión
	MS:	Espectrometría de masas
	MTBE:	Éter metil terc-butílico
	NBS:	N-bromosuccinimida
	NMP:	N-metil-2-pirrolidona
35	RMN:	Resonancia magnética nuclear
	HR:	Humedad relativa
	TA:	Temperatura Ambiente
	Rx:	Recristalización
	D:	Disolvente
40	SDTA:	Análisis térmico diferencial simple
	MP:	Material de partida
	S-SegPhos:	(S)-(-)-5,5-bis(difenilfosfino)-4,4-bi-1,3-benzodioxol
	TA:	Análisis térmico
	Tf:	Triflato o trifluorometanosulfonilo
45	TFA:	Ácido trifluoroacético
	TFE:	2,2,2-trifluoroetanol
	TGA:	Análisis termogravimétrico
	TGA-MS/TG-MS:	Análisis termogravimétrico acoplado con espectroscopia de masas
	THF:	Tetrahidrofurano
50	TLC:	Cromatografía en capa fina
	XRPD:	Difracción de polvo de rayos X

### EJEMPLOS SINTÉTICOS

55 Los siguientes ejemplos sintéticos no limitantes muestran procedimientos para la preparación del Compuesto 1. Se utilizó ACD/NAME (Advanced Chemistry Development, Inc., Ontario, Canadá) para generar nombres para estructuras químicas y Chemdraw (Cambridgesoft, Perkin Elmer, Waltham, MA) dibujó las estructuras químicas.

#### Ejemplo 1: 2-(terc-butilamino)-4-[[1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidina-5-carboxamida

60

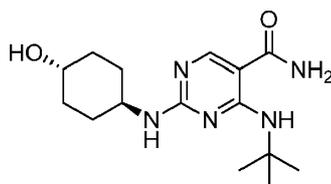


**2-cloro-4-[[{(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidina-5-carboxamida:** Se añadió a un reactor clorhidrato de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (16,0 kg), 2,4-dicloropirimidina-5-carboxamida (19,0 kg), 5 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,9 kg) y THF (160 l) a 25 °C. El lote se enfrió a 0 °C y se añadió agua (160 l). El lote se agitó durante 1 h adicional a 0 °C, se calentó a 25 °C y se mantuvo durante 16 h. Se añadió agua (288 l) al lote mientras se mantenía el lote a 25 °C, y el lote se enfrió a 15 °C y se agitó durante 4 h adicionales. El lote se filtró, se enjuagó dos veces con agua (2X80 l) y se secó en un horno de vacío a 40 °C con purga de nitrógeno durante 24 h para dar 2-cloro-4-[[{(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidina-5-carboxamida como polvo blanco (23,3 kg, 86 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 0,97-1,29 (m, 4H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,75 1,88 (m, 1H), 2,09-2,13 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 1H), 4,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 (br. s., 1H), 8,20 (br. s., 1H), 8,53 (s, 1H), 9,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

**2-(terc-butilamino)-4-[[{(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidina-5-carboxamida (Compuesto 1):** 15 Se cargó en un reactor 2-cloro-4-[[{(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidina-5-carboxamida (41 kg), t-butilamina (105,3 kg) y DMSO (205 l). El lote se calentó a 68 °C bajo 10 psig de presión de nitrógeno, se mantuvo durante 80 h, y se enfrió a 25 °C. El lote se filtró a través de un filtro en línea de 0,45 µm a un segundo reactor. El lote se calentó a 60 °C y se cargó agua (205 l) a través de un filtro en línea de 0,45 µm. El lote se sembró con el Compuesto 1 micronizado (820 g) agitado a 60 °C durante más de una hora, y se cargó agua (615 l) al lote a través de un filtro en 20 línea de 0,45 µm durante 3 h a 60 °C. El lote se agitó durante 1 h a 60 °C, se enfrió a 25 °C durante 6 h, se filtró y se lavó con agua (410 ml), el cual se filtró a través de un filtro en línea de 0,45 µm. Los sólidos se secaron en un horno al vacío a 40 °C con purga de nitrógeno durante más de 72 h para dar 2-(terc-butilamino)-4-[[{(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidina-5-carboxamida como Forma A y un sólido blanco (43,5 kg, 94 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,97-1,28 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,83-2,00 (m, 1H), 2,06- 25 2,26 (m, 1H), 2,86-3,07 (m, 1H), 3,74-4,01 (m, 1H), 4,59 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,65 (br. s., 1H), 7,03 (br. s., 1H), 7,57 (br. s., 1H), 8,36 (s, 1H), 8,93 (br. s., 1H).

**Recristalización de 2-(terc-butilamino)-4-[[{(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidina-5-carboxamida (Compuesto 1):** Se cargó en un reactor 2-(terc-butilamino)-4-[[{(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidina-5-carboxamida (30 g), 2-propanol (203 ml) y agua (67,5 ml). El lote se calentó a 35 °C y se filtró a través de un filtro en línea de 0,45 µm a 35 °C a un segundo reactor. El primer reactor y las líneas de transferencia se enjuagaron con una mezcla de 2-propanol (33,75 ml) y agua (11,25 ml) que se filtró a través de un filtro de 0,45 µm. El lote se calentó a 70 °C y se cargó agua (360 ml) a través de un filtro en línea de 0,45 µm al lote manteniendo una temperatura del lote de 70 °C. El lote se enfrió a 60 °C, se sembró con una suspensión del 35 Compuesto 1 (0,9 g) en una mezcla de 2-propanol:agua filtrada (9 ml; 1:9 v/v) a 60 °C. El lote se agitó a 60 °C durante 30 min, se enfrió a 0 °C, se agitó a 0 °C durante 14 h, se filtró y se lavó con una mezcla de 2-propanol:agua (60 ml; 1:9 v/v 60 ml) a través de un filtro en línea de 0,45 µm. El lote se secó en un horno al vacío a 40 °C con purga de nitrógeno durante 72 h para dar 2-(terc-butilamino)-4-[[{(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidina-5-carboxamida como Forma A y un sólido blanco (26 g, 85 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,97-1,28 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,83-2,00 (m, 1H), 2,06-2,26 (m, 1H), 2,86-3,07 (m, 1H), 3,74-4,01 (m, 1H), 4,59 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,65 (br. s., 1H), 7,03 (br. s., 1H), 7,57 (br. s., 1H), 8,36 (s, 1H), 8,93 (br. s., 1H).

#### Ejemplo 2: 4-(terc-butilamino)-2-((trans-4-hidroxyciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida



45

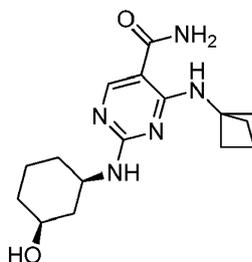
**4-(terc-butilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxamida:** Una mezcla de 2,4-dicloro-pirimidina-5-carboxamida (10,0 g), DIPEA (11 ml) en NMP (30 ml) se agitó a 25 °C. Se cargó *terc*-butilamina (6,6 ml) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla a 25 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. La suspensión se 50 filtró, se lavó con agua (50 ml) y se secó en un horno al vacío a 40 °C con una purga de nitrógeno durante 24 h para dar 4-(terc-butilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxamida como un sólido blanco (8,7 g, 84 %). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,41 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 1,42 (s, 9H).

5 **4-(*terc*-butilamino)-2-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida:** Una mezcla de 4-(*terc*-butilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxamida (0,5 g), clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (0,40 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,28 g) en NMP (3,5 ml) se calentó a 85 °C y se mantuvo durante 6 h. La mezcla se enfrió a 35 °C y se agregó agua (10 ml). Después de 30 minutos, el lote se enfrió a 25 °C y se mantuvo durante 1 h. La suspensión se filtró, se lavó con agua (2,5 ml) y se secó en un horno al vacío a 40 °C con una purga de nitrógeno durante 24 h para dar 4-(*terc*-butilamino)-2-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida como un sólido blanco (0,6 g, 89 %). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (anchos, 1 H), 8,32 (s, 1H), 7,01 (anchos, 1H), 4,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,70-3,25 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,33-1,16 (m, 4H).

10

**Recristalización de 4-(*terc*-butilamino)-2-((*trans*-4-hidroxiciclohexil) amino) pirimidina-5-carboxamida:** Una mezcla de 4-(*terc*-butilamino)-2-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida (0,2 g) en etanol (1,0 ml) se calentó a 60 °C y se mantuvo durante 30 minutos. Se cargó agua (4 ml) durante 1 h. La mezcla se enfrió a 25 °C durante 1 h y se mantuvo durante 1 h. La suspensión se filtró, se lavó con agua (4 ml) y se secó en un horno al vacío  
15 a 40 °C con una purga de nitrógeno durante 24 h para dar 4-(*terc*-butilamino)-2-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida (0,18 g, rendimiento del 90 %). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (anchos, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,01 (anchos, 1H), 4,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,70-3,25 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,33-1,16 (m, 4H).

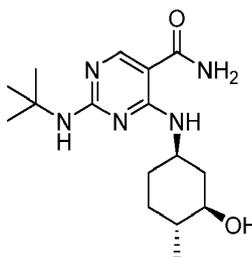
20 **Ejemplo 3: 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida**



25 **4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxamida:** Una mezcla de 2,4-dicloro-pirimidina-5-carboxamida (2 g), clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (1,18 g), bicarbonato de sodio (1,75 g) y NMP (10 ml) se agitó a 25 °C durante 24 h. Se cargó agua (10 ml) manteniendo la temperatura de reacción inferior a 30 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La suspensión se filtró y se lavó con NMP:agua (1:1 10 ml), después con agua (2 X 10 ml), y se secó en un horno al vacío a 40 °C con barrido de nitrógeno para dar 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxamida como un sólido blanco (1,97 g, rendimiento del 83 %). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,14 (s, 30 6H), 2,51-2,53 (m, 1H), 7,76 (br. s., 1H), 8,23 (br. s., 1H), 8,60 (s, 1H), 9,57 (s, 1H).

35 **4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil) amino) pirimidina-5-carboxamida:** Una mezcla de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-cloropirimidina-5-carboxamida (44 g), (1S,3R)-3-aminociclohexanol (27,6 g), carbonato de potasio (38,2 g) y DMSO (300 ml) se calentó a 85 °C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (2 l) y una mezcla de THF y EtOAc (1:1, 2 l). La fase acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (2 l). La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar el producto crudo como una espuma púrpura que se trituró con acetonitrilo caliente (1 l). Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo (200 ml). Los sólidos se secaron en un horno al vacío a 50 °C para dar 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida  
40 como un sólido blanquecino (4 g, rendimiento del 79%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91-1,31 (m, 4H), 1,60-1,89 (m, 3H), 2,01-2,20 (m, 7H), 3,34 (s, 1H), 3,37-3,52 (m, 1H), 3,58-3,85 (m, 1H), 4,65 (d, J=4,3 Hz, 1H), 6,90 (br. s., 1H), 7,20 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,61 (br. s., 1H), 8,37 (s, 1H), [9,23 (s, 0,14 H)], 9,41 (s, 0,86 H).

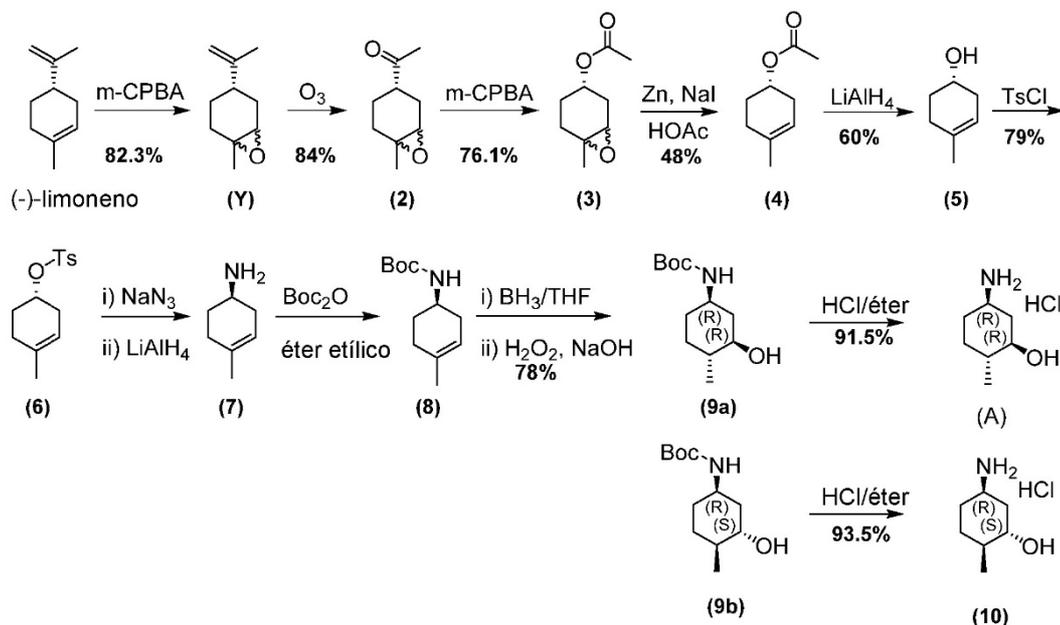
45 **Ejemplo 4: 2-(*terc*-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida**



Una mezcla de 2-cloro-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino) pirimidina-5-carboxamida (4 g), *terc*-butilamina (14 ml) y DMSO (20 ml) se calentó a 68 °C y se mantuvo durante 60 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente,

se añadió agua (20X vol, 80 ml) durante 2 horas. La suspensión se agitó durante 2 horas y el producto crudo se recogió como el hemisolvato de DMSO de 2-(*tert*-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida (Forma H) por filtración por succión.

### 5 Ejemplo 5: Ruta 1 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl

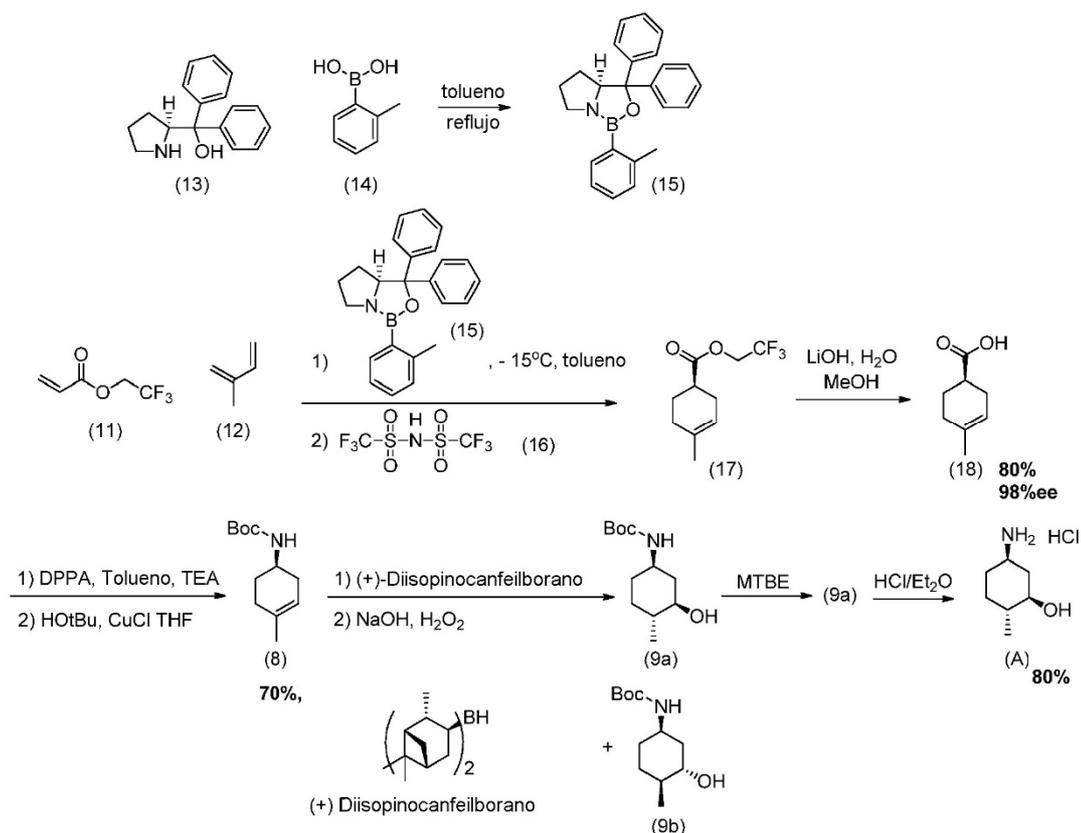


La ruta 1 se ha utilizado para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl a partir de limoneno.

- 10 La epoxidación de (-)-limoneno con m-CPBA produjo el compuesto (Y). La escisión del doble enlace en el compuesto (Y) con  $O_3$ , seguido de la oxidación de Baeyer-Villiger proporcionó el compuesto (3). El epóxido del compuesto (3) se convirtió de nuevo en alqueno (4). La hidrólisis reductora del grupo acetilo en el compuesto (4) dio el alcohol (5). El centro quiral del compuesto (5) se invirtió mediante una secuencia de tosilación, adición de azida, y reducción, para dar el compuesto (7). La protección del compuesto (7) con  $Boc_2O$  produjo el compuesto (8). El grupo trans-hidroxi se instaló por hidrobioración/oxidación del compuesto (8) para dar una mezcla 1:1 de diastereómeros del compuesto (9a) y (9b). Los diastereómeros se separaron por SFC quiral para dar el compuesto (9a). La desprotección del compuesto (9a) con ácido, tal como HCl, proporcionó la sal de HCl de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A).

### Ejemplo 6: Ruta 2 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl

20



La Ruta 2 se ha utilizado para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl a partir de isopreno. La Ruta 2 comparte un compuesto intermedio común (8) como en la Ruta 1. La reacción asimétrica de Diels-Alder del isopreno (12) y el éster (11) en presencia de los catalizadores (15) y (16) proporcionó el compuesto (17) en >98 % ee. El catalizador (15) se formó a partir de la reacción del compuesto (13) y el compuesto (14). La hidrólisis del compuesto (17) con base, tal como LiOH o NaOH, proporcionó el ácido (18). El reordenamiento de Curtius de (18) con difenilfosforilazida (DPPA), seguido de la adición de t-butanol, condujo al compuesto (8) con retención de estereoquímica. El grupo trans-hidroxi se instaló por hidrobromación/oxidación del compuesto (8) para dar una mezcla de diastereómeros del compuesto (9a) y (9b). Cuando (+)-diisopinocampheylborano, que se preparó a partir de (-)-alfa-pineno y sulfuro de borano-metil, se utilizó como agente de hidrobromación, se obtuvo una relación de 5-8:1 del compuesto 9a y 9b. Los diastereómeros se separaron por recristalización con MTBE para dar el compuesto 9a. La desprotección del compuesto 9a con ácido proporcionó la sal de HCl de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A). La pureza enantiomérica podría mejorarse aún más por recristalización en 2-propanol.

Varias condiciones de reacción afectaron la enantioselectividad durante la formación del compuesto (17):

Carga de triflimida (16): La carga de triflimida (16) ha de ser menor que la carga del catalizador (15). Como se muestra en la tabla a continuación, la enantioselectividad y la conversión fueron altas con un exceso de catalizador (15) con respecto a la triflimida (16), como 0,3 eq:0,2 eq, 0,24 eq:0,20 eq, y 0,24 eq:0,15 eq, respectivamente. Sin embargo, cargar solo 0,05 eq de triflimida a las reacciones completadas anteriormente dio como resultado el compuesto (17) en varios % ee. Mientras que la cantidad total de triflimida (16) es menor que el catalizador (15) como en las columnas 1 y 2, no se observó erosión de ee. Mientras que la cantidad total de triflimida (16) fue mayor que el catalizador (15) como en las columnas 3 y 4, el ee del compuesto (17) disminuyó al 50 % en una hora y luego a 0 % después de 2,5 h. Mientras que la cantidad de catalizador (15), (0,18 eq) fue menor que la triflimida (16) (0,20 eq) al comienzo de la reacción, el compuesto (17) tiene un 50 % de ee en el punto de tiempo de 1 h, y se racemiza completamente después de 16 h. (Columna 5).

Compuesto (15)	0,24 eq	0,30 eq	0,24 eq	0,24 eq	0,18 eq
triflimida (16)	0,15 eq	0,20 eq	0,20 eq	0,20 eq	0,20 eq
aditivo	n/a	n/a	3 % de prolinol (13)	5 % de ácido borónico (14)	n/a
conversión (% e.e.)	100 (98 %)	100 (98 %)	100 (98 %)	100 (98 %)	100 (0 %)
Triflimida (16)	0,05 eq	0,05 eq	0,05 eq	0,05 eq	

añadida					
% e.e., 1 h a 0 °C	98 %	98 %	50 %	50 %	
% e.e. 2,5 h a ta	98 %	98 %	0 %	0 %	

Carga catalítica: La carga del catalizador (15) estaba comprendida entre 5-20 % en moles. Cuando la reacción se preformó a -20 °C, el compuesto (17) tiene 99 % ee independientemente de la carga del catalizador.

Catalizador (15) (% de moles)	Tiempo de reacción (h)	Conversión (%)	Rendimiento de la solución (%)	% ee del Compuesto (17)
20	9	98	83	99
10	18	97	84	99
5	24	94	82	99

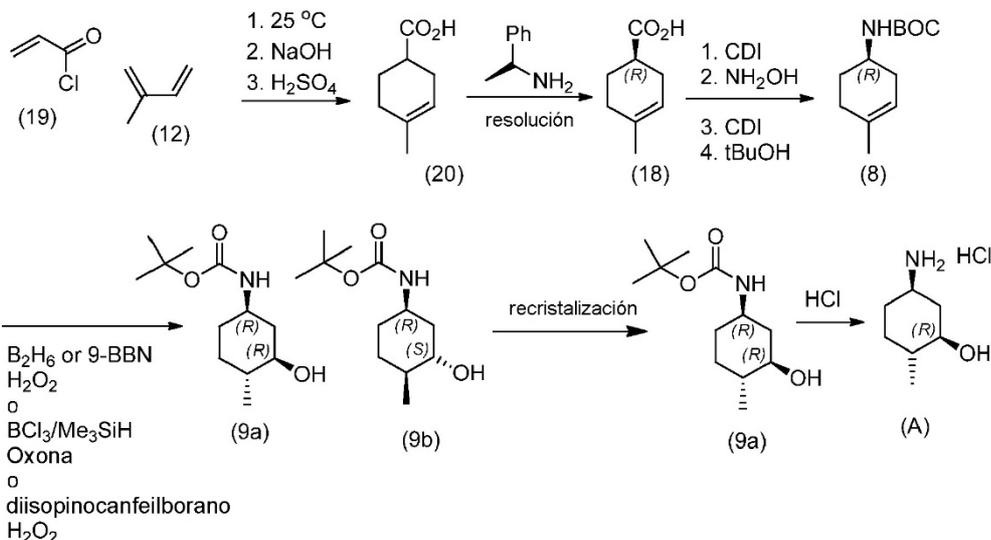
5

Temperatura de reacción: Una temperatura de reacción más alta condujo a una menor enantioselectividad. Se prefiere llevar a cabo la reacción por debajo de -20-0 °C para obtener el % ee >98 %.

Temperatura de reacción	% ee del Compuesto (17)
-20 °C	99
0 °C	98
20 °C	97

10

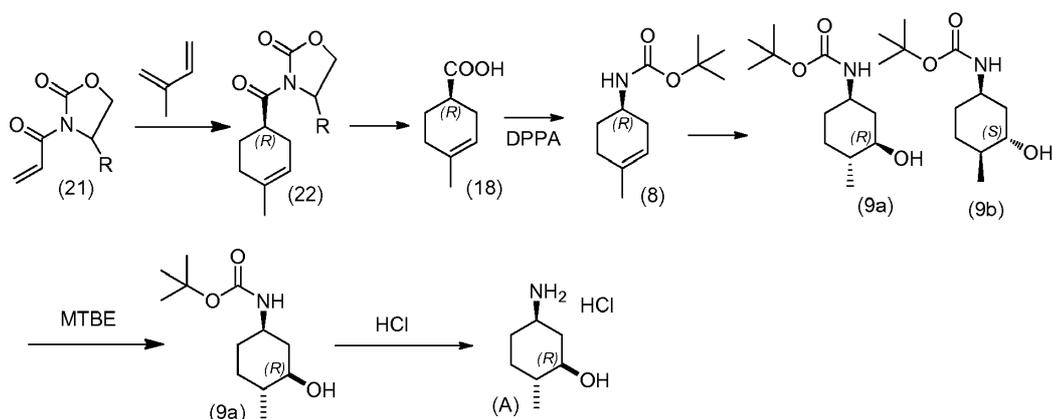
**Ejemplo 7: Ruta 3 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl**



15 La Ruta 3 se ha utilizado para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl a partir de isopreno. La reacción de Diels-Alder de isopreno y cloruro de acrílico (19) da el compuesto racémico (20). La resolución del compuesto (20) con una amina quiral, tal como (S)- o (R)-feniletanamina, proporciona ácido enriquecido enantioméricamente (18). Siguiendo el procedimiento de la Ruta 2, el reordenamiento de Curtius de (18) conduce al compuesto (8) con retención de estereoquímica. Otros reactivos que no sean difenilfosforilazida, como CDI/NH<sub>2</sub>OH/tBuOH pueden usarse en la reacción de reordenamiento de Curtius. El grupo trans-hidroxilo se instala por hidrobromación/oxidación del compuesto (8) para dar una mezcla de diastereómeros del compuesto (9a) y (9b). Cuando se usa diisopinocanfeilborano como agente de hidrobromación, se obtiene una relación de ~5-8:1 del compuesto (9a) y (9b). Los diastereómeros se separan por recristalización con MTBE para dar el compuesto (9a). La desprotección del compuesto (9a) con ácido, tal como HCl, proporciona la sal de HCl de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A).

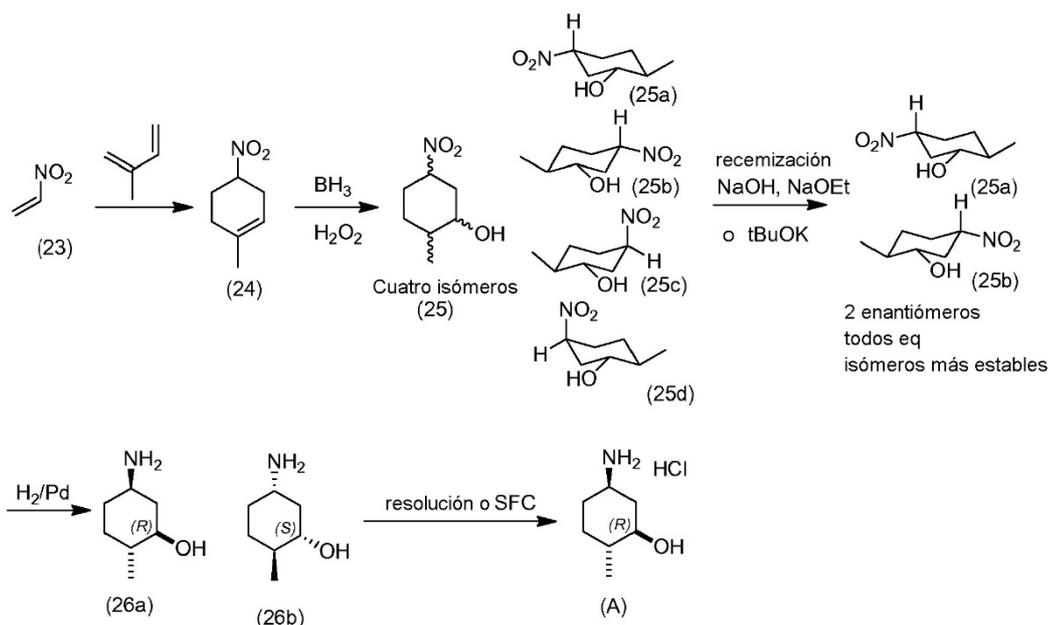
25

**Ejemplo 8: Ruta 4 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl**



La Ruta 4 se ha utilizado para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl a partir de isopreno. La reacción de Diels-Alder del compuesto quiral (21) ( $R = iPr, CH_2Ph$ ) e isopreno da el compuesto (22). La hidrólisis del compuesto (22) da el compuesto intermedio (18). El reordenamiento de Curtius de (18) da (8) como en la ruta 2. El grupo trans-hidroxilo se instala por hidrobioración/oxidación del compuesto (8) para dar una mezcla de diastereómeros del compuesto (9a) y (9b). Cuando se usa (+)-diisopinocaneilborano como agente de hidrobioración, se obtiene una relación de ~5-8:1 del compuesto (9a) y (9b). Los diastereómeros se separan por recristalización con MTBE para dar el compuesto (9a). La desprotección del compuesto 5 con ácido proporciona la sal de HCl de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A).

#### Ejemplo 9: Ruta 5 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl

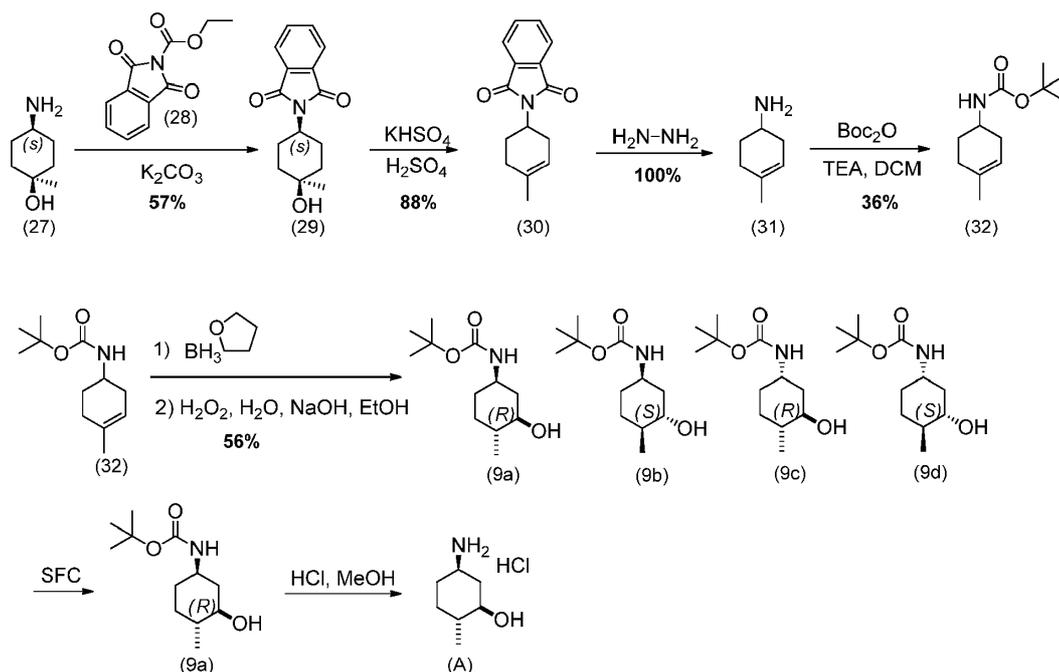


15

La Ruta 5 puede usarse para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl a partir de nitroeteno (23) e isopreno. La reacción de Diels-Alder de nitroeteno (23) e isopreno da el compuesto racémico (24). El grupo trans-hidroxilo se instala por hidrobioración/oxidación del compuesto (24) para dar una mezcla de cuatro diastereómeros (25 a-d). Los diastereómeros (25) se tratan con una base, como NaOH, NaOEt o KOtBu, para dar una mezcla de dos enantiómeros (25a) y (25b). La reducción del grupo nitro de (25a) y (25b) da aminas (26a) y (26b). Los compuestos (26a) y (26b) se separan por resolución o SFC quiral para dar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol o su sal de HCl (A).

25

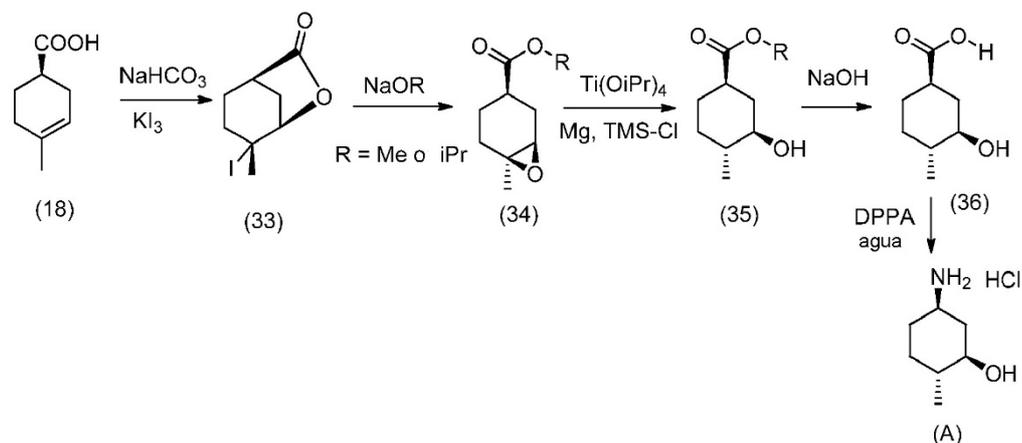
#### Ejemplo 10: Ruta 6 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



La Ruta 6 se puede usar para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl a partir de amina (27). Como se describe en la publicación de la solicitud de patente internacional WO2012/145569, la protección de la amina (27) con el compuesto (28) dio ftalimida (29). La deshidratación con ácido, como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/KHSO<sub>4</sub> dio alqueno (30). La desprotección de (30) proporcionó la amina (31). La amina fue protegida para dar el racémico (32). El grupo trans-hidroxilo se instaló por hidrobioración/oxidación del compuesto (32) para dar una mezcla de cuatro diastereómeros (9 a-d). El compuesto 9a es purificado por SFC quiral como se describe en la ruta 1. La desprotección del compuesto 9a con ácido, tal como HCl, proporciona la sal de HCl de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A).

10

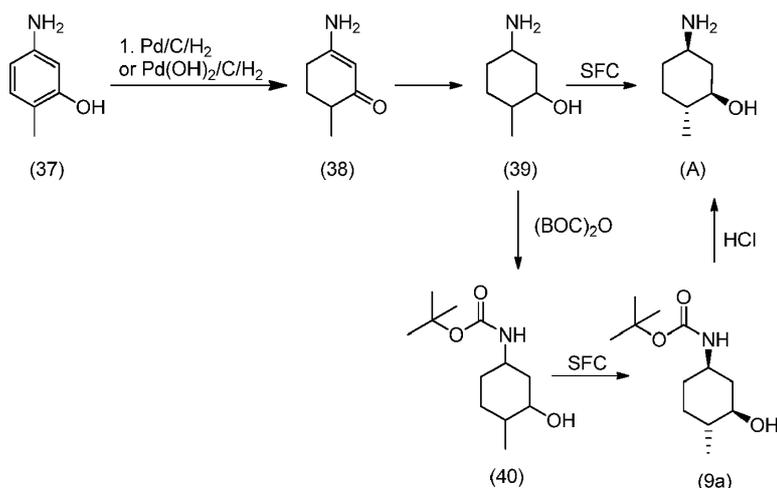
#### Ejemplo 11: Ruta 7 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



La Ruta 7 puede usarse para elaborar (1R, 2R, 5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl a partir de (R)-ácido (18), que podría prepararse como se describe en la Ruta 2. La yodolactonización de (18) da lactona (33). La reacción de (33) con un alcóxido, como NaOMe o NaOiPr, proporciona epóxido (34). El epóxido es abierto por Ti(OiPr)<sub>4</sub>/Mg/TMSCl para dar (35). La hidrólisis de (35), seguida después del reordenamiento de Curtis de (36) proporciona (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol o su sal de HCl.

20

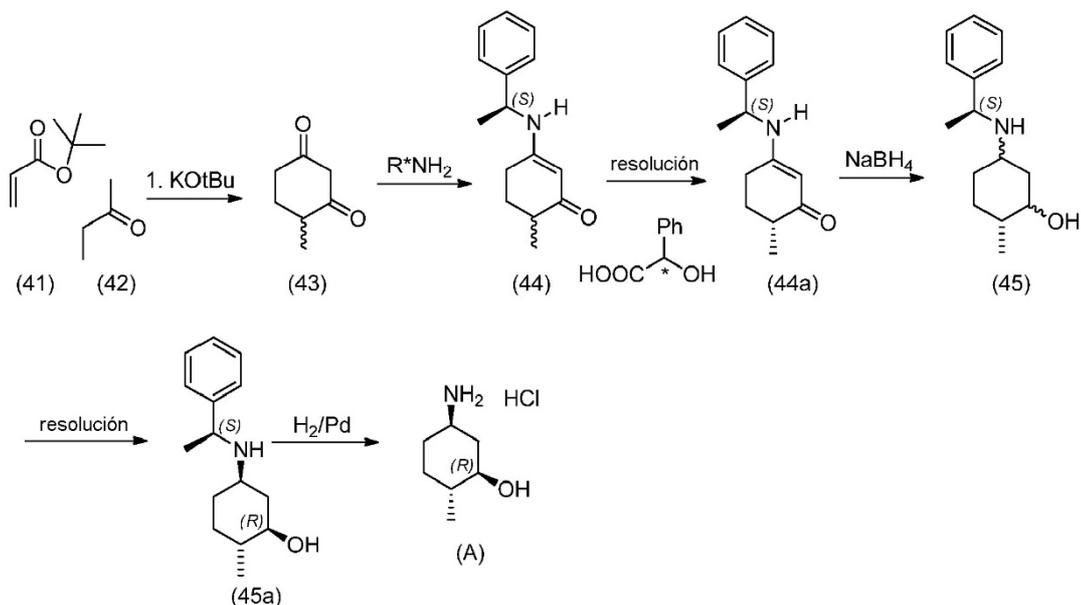
#### Ejemplo 12: Ruta 8 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



La Ruta 8 se puede usar para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl a partir de anilina (37). La reducción de (37) por hidrogenación catalítica da el compuesto (38). La reducción de (38) con un agente reductor, tal como NaBH<sub>4</sub>, produce el compuesto (39). La purificación del compuesto (39) con SFC quiral proporciona (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol o su sal (A). Alternativamente, la amina del compuesto (39) se protege con un grupo Boc para dar una mezcla de diastereómeros (40). El compuesto (40) es purificado por SFC quiral para dar el compuesto (9a). La desprotección del compuesto (9a) con un ácido, tal como HCl, proporciona la sal de HCl de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A).

10

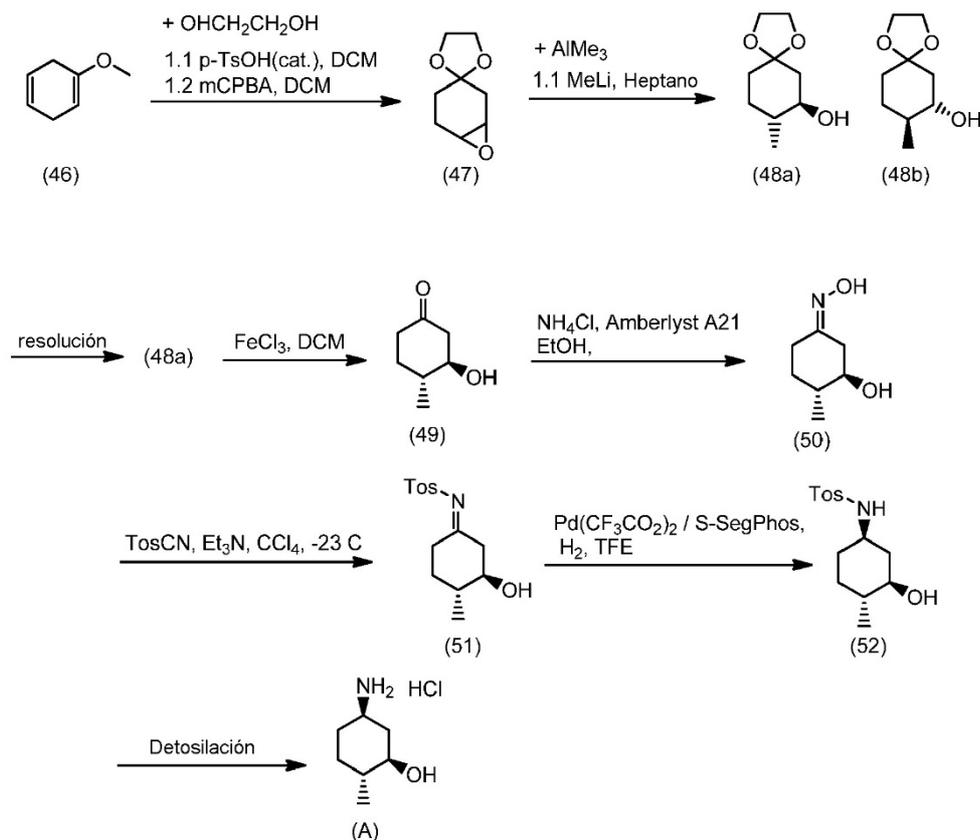
#### Ejemplo 13: Ruta 9 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



La Ruta 9 puede usarse para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl a partir de metiletilcetona. La reacción de (41) y (42) da dicetona (43). Una amina quiral, tal como (S)-feniletanamina o (R)-feniletanamina se agrega a la cetona para dar (44). La resolución de (44) da (44a) enantioméricamente enriquecido. La reducción del compuesto (44a) da una mezcla de diastereómeros (45). El compuesto (45a) se purifica por SFC quiral o por resolución. La desprotección por hidrogenación del compuesto (45a) proporciona (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol o su sal de HCl (A).

20

#### Ejemplo 14: Ruta 10 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



La Ruta 10 se puede usar para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl a partir del compuesto (46). La formación cetal seguida de la epoxidación de (46) da (47). El trans alcohol se instala abriendo el epóxido con 5  $\text{AlMe}_3/\text{MeLi}$  para dar (48a) y (48b). El compuesto (48a) se purifica por SFC quiral o por resolución. La desprotección de (48a) da cetona (49). La reacción de (49) con hidroxilamina produce hidroxilimina (50). La tosilación de (50) da la tosilimina (51). La reducción asimétrica de (51) con  $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2/\text{S-SegPhos}/\text{H}_2/\text{TFE}$  u otros catalizadores quirales, da la tosilamina (52). La desprotección del compuesto (52) proporciona (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol o su sal (A).

10

## FORMAS SÓLIDAS

### PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

15 Se realizó una identificación selectiva de polimorfos del Compuesto 1 para investigar si podrían generarse diferentes formas sólidas en diversas condiciones, tales como diferentes disolventes, cambios de temperatura y de humedad.

Los disolventes utilizados en la identificación selectiva de polimorfos fueron de grado HPLC o reactivo, incluyendo n-BuOH, acetona, ACN, ACN/agua, DCM, DMSO, EtOAc, EtOH, EtOH/agua, heptano, heptanos, IPA, MEK, MeOH,

20 MTBE, THF, THF/agua, tolueno y agua.

Todas las muestras sólidas generadas en la identificación selectiva de polimorfos se analizaron mediante XRPD. El análisis por XRPD se realizó en un difractómetro en polvo de rayos X PANalytical Empyrean o Thermo ARL X'TRA utilizando radiación de  $\text{Cu K}\alpha$  a  $1,54 \text{ \AA}$ .

25

El instrumento PANalytical Empyrean estaba equipado con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y el amperaje del generador de rayos X se fijó a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Las rendijas de divergencia se establecieron en  $1/16^\circ$  y  $1/8^\circ$ , y las rendijas receptoras se establecieron en  $1/16^\circ$ . La radiación difractada se midió usando un detector Pixel 2D. Se estableció un barrido continuo dos theta-theta en etapa progresiva  $0,013$  o  $0,026$  de  $3^\circ$  a  $40^\circ 2\theta$  con tasa de giro de muestra a 4. Se usó un patrón de alúmina sinterizada para verificar las posiciones del pico.

30

El instrumento Thermo ARL X'TRA estaba equipado con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y el amperaje del generador de rayos X se fijó a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Las rendijas de divergencia se establecieron en 4 mm y 2 mm y las rendijas de medición se establecieron en 0,5 mm y 0,2 mm. La radiación difractada se midió usando un detector de estado sólido de Si (Li) enfriado con Peltier. Se utilizó un barrido continuo dos theta-theta a  $2,40^\circ/\text{min}$  (etapa de  $0,5 \text{ s}/0,02^\circ$ ) de  $1,5^\circ$  a  $40^\circ 2\theta$ . Se utilizó patrón de alúmina sinterizada para comprobar las posiciones del pico.

35

Los análisis de DSC se realizaron en un calorímetro de barrido diferencial TA Discovery. Se utilizó indio como patrón de calibración. Se colocaron aproximadamente 2-5 mg de muestra en una bandeja de DSC. La muestra se calentó bajo nitrógeno a una tasa de 10 °C/min, hasta una temperatura final de 300 °C. Los puntos de fusión se notificaron como las temperaturas de inicio extrapoladas.

Los análisis de TGA se realizaron en un analizador termogravimétrico TA Discovery. Se utilizó oxalato de calcio para una comprobación del rendimiento. Se colocaron aproximadamente 2-10 mg de muestra pesada con precisión en una bandeja y se cargaron en el horno de TGA. La muestra se calentó bajo nitrógeno a una tasa de 10 °C/min, hasta una temperatura final de 300 °C.

El análisis morfológico de las muestras se llevó a cabo en un SEM Even Mini. Se dispersaron pequeñas cantidades de muestras en un soporte de muestra, y a continuación se recubrieron con oro y se observaron con un aumento de 500x.

Se determinó la higrscopicidad en un DVS de Surface Measurement Systems. Normalmente, se cargó un tamaño de muestra de 5-20 mg en la bandeja de muestras del instrumento DVS y la muestra se analizó en un analizador de sorción automatizado de DVS a temperatura ambiente. La humedad relativa se incrementó de 0 % a 90 % de HR en la etapa de 10 % de HR, a continuación, a 95 % de RH. La humedad relativa se redujo de manera similar para lograr un ciclo de adsorción/desorción.

[0446] Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN se obtuvieron en un espectrómetro de RMN a 300 MHz de Bruker. Las muestras se disolvieron en DMSO-d<sub>6</sub> y se analizaron con 32 barridos.

## 25 EXPERIMENTOS DE EQUILIBRIO/SUSPENSIÓN Y EVAPORACIÓN

Los experimentos de equilibrio (también denominados experimentos de suspensión) y evaporación se llevaron a cabo mediante la adición de un exceso del Compuesto 1 de hasta 2 ml de un disolvente de prueba. La mezcla resultante se agitó durante al menos 24 h a temperatura ambiente y a 50 °C por separado. Tras alcanzar el equilibrio, la solución sobrenadante saturada se eliminó, se filtró usando filtros de PTFE de 0,45 µm y se dejó evaporar en un vial abierto bajo nitrógeno a temperatura ambiente y a 50 °C, respectivamente. El sólido resultante del equilibrio se aisló y se secó al aire antes del análisis.

Los experimentos de equilibrio se realizaron a temperatura ambiente y a 50 °C utilizando la Forma A como material de partida. Los resultados se resumen en la Tabla 1. Se confirmó que los sólidos aislados de MTBE, heptanos y agua eran la Forma A mediante patrones de XRPD. Todos los demás disolventes produjeron nuevas formas. Los sólidos aislados de acetona, DCM, THF y THF/agua fueron designados como Forma B. El sólido aislado de EtOH/agua, EtOH, ACN, ACN/agua e IPA se designó como Forma C. Los sólidos aislados de MeOH se designaron como Forma D. Los sólidos aislados de n-BuOH se designaron como Forma E. Los sólidos aislados de tolueno se designaron como Forma F. Los sólidos aislados de EtOAc se designaron como forma G. Los sólidos aislados de DMSO se designaron como Forma H. Todas las formas, además de la Forma A, se encontraron solvatadas durante la caracterización adicional.

Tabla 1. Experimentos de equilibrio de la Forma A a temperatura ambiente y a 50 °C

Disolvente	Forma por XRPD	
	TA	50 °C
Acetona	B	A+B
ACN	C	C
ACN/H <sub>2</sub> O (1:1)	C	C
n-BuOH	E	-
EtOH	C	-
EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	C	-
MeOH	D	-
IPA	C	-
EtOAc	G	-
MEK	C	B
DCM	B	-
MTBE	A	A
Heptano	A	A
Tolueno	F	F

Disolvente	Forma por XRPD	
	TA	50 °C
THF	B	-
THF/H <sub>2</sub> O (1:1)	B	-
H <sub>2</sub> O	A	A
-: no realizado		

Los experimentos de evaporación se realizaron a temperatura ambiente y a 50 °C. Los resultados se resumen en la Tabla 2. Los disolventes que mostraron suficiente solubilidad para la Forma A proporcionaron formas de solvato 5 similares a las observadas durante los experimentos de equilibrio.

Tabla 2. Experimentos de evaporación de la Forma A a temperatura ambiente y a 50 °C

Disolvente	Forma por XRPD	
	TA	50 °C
Acetona	-	-
ACN	-	-
ACN/H <sub>2</sub> O (1:1)	C	C
n-BuOH	-	E
EtOH	C	C
EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	C	A
MeOH	D	D
IPA	C	C
EtOAc	G	G
MEK	-	-
DCM	-	-
MTBE	-	-
Heptano	-	-
Tolueno	-	-
THF	B	B
THF/H <sub>2</sub> O (1:1)	B	B
H <sub>2</sub> O	-	-
-: no se pudo analizar		

## 10 EXPERIMENTOS DE RECRISTALIZACIÓN POR ANTI-DISOLVENTE Y RECRISTALIZACIÓN POR ENFRIAMIENTO

Para la recristalización por enfriamiento, cada uno de los disolventes seleccionados (MeOH, EtOH, EtOH/agua) se saturó con el Compuesto 1 a 60 °C. La solución se agitó a 60 °C durante 10 minutos, se filtró usando un filtro de jeringa de PTFE de 0,45 µm, y luego se enfrió a temperatura ambiente de forma natural y a continuación se colocó en un refrigerador. El sólido resultante de la recristalización se aisló y se secó al aire antes del análisis.

Para la recristalización por anti-disolvente, los disolventes seleccionados (MeOH, EtOH, IPA y EtOAc) se saturaron con el Compuesto 1 a 60 °C. Una vez que el sólido se disolvió por completo, se filtró una porción de la solución en un vial precalentado y se añadió un anti-disolvente seleccionado (agua, MTBE o heptano) a 60 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente de forma natural y a continuación se colocó en un refrigerador. El sólido resultante de la recristalización se aisló y se secó al aire antes del análisis.

MeOH, EtOH, EtOH/agua, IPA y EtOAc se usaron como disolventes sencillos o primarios. Se usaron agua, MTBE y heptanos como anti-disolvente. Los resultados se resumen en la Tabla 3. Solo las cristalizaciones que usan agua como anti-disolventes generaron la Forma A. Todos los demás disolventes o combinaciones de disolventes proporcionaron formas de solvato similares a las observadas durante el experimento de equilibrio.

Tabla 3. Resumen de los experimentos de recristalización.

Disolvente primario	Anti-disolvente	Relación de disolvente	Forma por XRPD
MeOH	n/a	n/a	D
EtOH	n/a	n/a	C
EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	n/a	n/a	C
MeOH	agua	1:9	A
MeOH	MTBE	1:9	D
EtOH	agua	1:9	A
EtOH	MTBE	1:9	A+C
EtOH	heptano	1:9	C
EtOH	ACN	1:9	C
IPA	heptano	1:9	A+B+C
EtOAc	MTBE	1:9	G
EtOAc	heptano	1:9	G
n/a: no aplicable.			

Se realizaron experimentos adicionales utilizando DMSO como disolvente primario. Se descubrió que los sólidos 5 aislados eran una nueva forma y se designaron como la Forma H.

#### EXPERIMENTOS DE CONVERSIÓN

Se realizaron más experimentos de conversión de formas para determinar la interconversión entre formas sólidas. Los 10 resultados se resumen en la Tabla 4. Las formas solvatadas se mantuvieron isotérmicamente a 150 °C durante 5 min y los sólidos resultantes fueron consistentes con la Forma A. Todas las suspensiones acuosas también proporcionaron la Forma A.

Tabla 4. Experimentos de conversión del Compuesto 1

Forma(s) sólida(s) de partida	Disolvente/Condición	Temperatura/Condición	Resultado de XRPD
Forma B	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150 °C durante 5 min	Forma A
Forma C	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150 °C durante 5 min	Forma A
Forma D	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150 °C durante 5 min	Forma A
Forma E	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150 °C durante 5 min	Forma A
Forma F	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150 °C durante 5 min	Forma A
Forma G	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150 °C durante 5 min	Forma A
Forma H	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150 °C durante 5 min	Forma A
Forma B	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A
Forma C	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A
Forma D	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A
Forma E	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A
Forma F	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A
Forma G	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A
Forma H	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A

**RESUMEN DE FORMAS POLIMÓRFICAS**

Se descubrieron un total de ocho formas cristalinas para el Compuesto 1 durante este estudio de identificación selectiva de polimorfos. El gráfico de barras apiladas de patrones de XRPD para estas formas se muestra en la FIG. 5 37, y las características físicas se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Resumen de la caracterización física de las formas cristalinas del Compuesto 1.

Forma	Descripción	Condiciones representativas	Inicio de DSC o pico (°C)	Pérdida de TGA (% en peso)	DVS u otros comentarios
A	Canal de hidrato no estequiométrico	Rx del sistema de disolvente rico en agua	223 (inicio)	0,5	1,2 % en peso de absorción de agua de 0 a 95 % de HR; 1,0 % en peso a 80 % de HR
B	solvato	Suspensión o Rx de acetona (o DCM, THF)	147 (inicio), 223 (fin)	8,5	n/a
C	solvato	Suspensión o Rx de EtOH/agua (o EtOH, ACN, IPA)	143 (inicio), 224 (fin)	7,3	n/a
D	solvato	Suspensión o Rx de MeOH	171 (inicio), 223 (fin)	~ 4	n/a
E	solvato	Suspensión en n-BuOH	124 (inicio), 224 (fin)	10,3	n/a
F	solvato	Suspensión en tolueno	113 (inicio), 223 (fin)	6,9	n/a
G	solvato	Suspensión o Rx de EtOAc	116 (inicio), 223 (fin)	11,9	n/a
H	solvato	Suspensión en DMSO	160 (inicio), 222 (fin)	11,2	n/a
I	solvato	Rx de sulfolano y agua (1:1).	118 (inicio), 213 (pf)	n/a	n/a
amorfos		Tratamiento térmico	Temperatura de transición vítrea: 106,6	n/a	n/a

n/a = no disponible

**10 FORMA A**

La Forma A es una forma sólida cristalina de hidrato de canal no estequiométrico del Compuesto 1. Esta forma se obtuvo principalmente de experimentos de recristalización o suspensión en sistemas disolventes acuosos o "ricos en agua".

15

La Forma A también puede obtenerse por conversión a partir de la Forma H. Una mezcla de la Forma H cruda (4 g) y agua (40 ml) se calentó a 70 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se recogió por filtración por succión. La torta húmeda se secó en un horno al vacío a 40 °C con una purga de nitrógeno durante 16 horas para dar 2-(*terc*-butilamino)-4-((1R, 3R, 4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida como Forma A y un sólido blanco (3,54 g, 80 %).

20

El efecto de la temperatura (22 °C-70 °C) y las composiciones de agua en DMSO (50 %-88 %) sobre la estabilidad de la Forma A y la Forma H del Compuesto 1 se traza en la Tabla 6 y en la FIG. 45 Esta información indica que la Forma A es la forma termodinámicamente estable en la mezcla agua/DMSO rica en agua (>70 %).

25

Tabla 6. Formas estables después de los experimentos de suspensión de la Forma H en la relación de agua/DMSO

de 50 a 88 % y temperaturas de 22 °C a 70 °C.

Temperatura	% de agua en DMSO (forma polimorfa estable)						
	50 %	60 %	67 %	70 %	80 %	86 %	88 %
70 °C	A						
60 °C	A	A		A	A		
40 °C	H	A/H		A	A		
22 °C	A/H	H	H	A	A	A	A

La Forma A se favoreció a 60 °C de 1:1 (50 % de agua) a 1:4 DMSO:agua (80 % de agua) y permaneció como Forma A a 22 °C en 70-88 % de agua en DMSO. El 70 % de agua en DMSO se encontró en el borde de la conversión de la Forma entre la Forma A y la Forma H. Por lo tanto, la composición de disolvente final se seleccionó como 80 % de agua en DMSO. Estos resultados indicaron que para una síntesis del Compuesto 1 empleando 5X vol. de DMSO, la adición de 20 X vol de agua a 60 °C a la mezcla de reacción después de la finalización de la reacción proporcionaría el Compuesto 1 como Forma A.

La Forma A tiene un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIG. 1. El hábito del cristal es similar a un cubo o similar a una varilla como se muestra en la FIG. 2. Los termogramas de TGA y DSC de la Forma A se muestran en la FIG. 4 y en la FIG. 5, respectivamente. El termograma de DSC mostró solo un evento importante con una temperatura de inicio de 223 °C, correspondiente a la fusión/descomposición. Se observó una pérdida de peso de TGA de 0,45 % hasta 150 °C. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la Forma A era consistente con la estructura del Compuesto 1 (véase la Figura 7).

El comportamiento de sorción/desorción de humedad de la Forma A se determinó por DVS. Los resultados se resumen en la FIG. 6. Un cambio de masa total de 2,3 % se observó entre 0 y 95 % de HR, con un fuerte cambio de 1,3 % entre 0 y 10 % de RH. Después de someterse a ciclos de adsorción/desorción, el difractograma de XRPD de la muestra no mostró cambios (véase la FIG. 8). Un cambio drástico entre 0 y 10 % de HR se observó para varias muestras, pero la cantidad de absorción de agua varió entre las muestras. La absorción total de agua entre 0 y 95 % de HR osciló de aproximadamente 0,5 % a 2 % para todas las muestras de la Forma A analizadas.

Se realizó una caracterización adicional usando difracción de rayos X de un solo cristal para la Forma A. La estructura se resolvió en el grupo espacial P2(1)2(1)2(1). Los datos de cristal y el refinamiento de la estructura se resumen en la Tabla 7. El patrón en polvo de rayos X se calculó y coincidió con los patrones experimentales de XRPD observados para la Forma A, como se muestra en la FIG. 1. Se descubrió una ocupación fraccionaria de moléculas de agua en la red cristalina. La inclusión de aproximadamente 20 % de ocupación redujo el factor R de 5,2 % a 3,6 %. El dibujo del empaquetamiento celular a lo largo del eje b como se muestra en la FIG. 2 reveló moléculas de agua acanaladas en la red cristalina. Estas observaciones sugirieron que la Forma A es un hidrato de canal. El contenido teórico de agua es 1,1 % en peso para 0,2 equivalentes molares de agua y 2,7 % en peso para 0,5 equivalentes molares de agua.

Tabla 7. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para la Forma A.

Fórmula empírica	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (con ca. 0,2 H <sub>2</sub> O)
Peso de la fórmula	321,43
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema de cristal	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)
Dimensiones de celda unitaria	a = 10,2905(15) Å; α = 90°
b = 10,7755(19) Å	β = 90°
c = 16,557(2) Å	γ = 90°
Volumen	1836,0(5) Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidad (calculada)	1,163 g/cm <sup>3</sup>
Coeficiente de absorción	0,079 mm <sup>-1</sup>
F(000)	696
Tamaño del cristal	0,35 x 0,35 x 0,30 mm <sup>3</sup>
Intervalo theta para la recopilación de datos	3,68 a 25,43°

Intervalos del índice	-12<=h<=12, -12<=k<=12, -18<=l<=19
Reflexiones recopiladas	7480
Reflexiones independientes	3297 [R(int) = 0,0369]
Complejidad para theta = 25,00°	99,5 %
Corrección de la absorción	Barrido múltiple
Transmisión máx. y mín.	0,9766 y 0,9728
Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
Datos/restricciones/parámetros	3297/2/221
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,046
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0365, wR2 = 0,0868
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0433, wR2 = 0,0910
Parámetro de estructura absoluta	0,8(12)
Mayor dif. pico y hueco	0,175 y -0,170 e Å <sup>-3</sup>

- La estabilidad de la Forma A se caracterizó además por la prueba de compresión y los experimentos de transferencia de forma. Tras la aplicación de una presión de 2000 psi durante alrededor de 1 minuto, el material seguía siendo la
- 5 Forma A, con picos de difracción ligeramente más amplios (véase la FIG. 9). Los resultados de los experimentos de transferencia de forma en la Tabla 4 mostraron que todas las formas de solvatos se convierten en Forma A después de la desolvatación por calentamiento o después de la suspensión en agua. Estos resultados sugirieron que la Forma A es una forma más estable o desarrollable del Compuesto 1.
- 10 La FIG. 1 proporciona un patrón de XRPD de la Forma A. A continuación, en la Tabla 8, se proporciona una lista de picos de difracción de rayos X para la Forma A.

Tabla 8. Picos de difracción de rayos X para la Forma A

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
9,74	9,0811	3,7
10,55	8,3820	56,2
11,86	7,4633	26,2
12,98	6,8187	6,9
13,61	6,5079	100,0
15,90	5,5750	6,4
16,41	5,4031	2,9
17,20	5,1550	43,0
17,85	4,9706	31,9
18,04	4,9180	42,6
18,54	4,7868	7,8
19,29	4,6003	5,3
19,56	4,5386	15,2
19,84	4,4744	83,5
20,19	4,3989	1,8
21,37	4,1572	15,1
21,83	4,0715	10,8
22,90	3,8842	29,7
23,46	3,7920	8,5
23,84	3,7320	3,6
24,36	3,6537	30,0
24,88	3,5782	4,6

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
25,29	3,5222	2,3
26,14	3,4093	2,7
26,92	3,3120	2,1
27,83	3,2055	6,8
28,30	3,1538	8,8
28,69	3,1115	1,5
29,21	3,0574	5,6
30,50	2,9314	1,2
31,63	2,8286	2,1
32,11	2,7878	1,5
32,63	2,7444	2,7
33,17	2,7008	0,6
34,32	2,6129	1,1
34,74	2,5826	3,1
36,00	2,4950	1,7
36,56	2,4582	2,7
36,95	2,4330	1,8
37,26	2,4131	1,5
37,61	2,3918	3,3
38,40	2,3442	1,5
39,07	2,3056	2,7
39,34	2,2905	1,5
39,64	2,2739	1,0

La FIG. 3 es una imagen de SEM de la Forma A.

- 5 La solubilidad intrínseca de la Forma A a 25 °C después de 24 h fue de 0,038 mg/ml y 0,289 mg/mL a pH 4,5. Aunque la Forma A es un hidrato de canal, tiene una absorción de agua relativamente lenta a temperatura ambiente. Sin embargo, la Forma A puede absorber potencialmente hasta 3 % de agua después del almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante 7 meses La absorción de agua puede depender en gran medida de la humedad de las condiciones de almacenamiento y, por lo tanto, se recomienda proteger el Compuesto 1 de la humedad durante el almacenamiento.

10

#### FORMA B

- La Forma B se obtuvo de experimentos de recristalización o de suspensión de la Forma A en acetona, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o THF. La Forma B tenía un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIG. 10. Los termogramas de TGA y DSC de la Forma B obtenidos de acetona se muestran en la FIG. 11 y en la FIG. 12, respectivamente. La pérdida de peso de TGA del 8,5 % en peso correspondió a un pico de DSC amplio y pequeño alrededor de 147 °C y puede atribuirse a la pérdida de disolvente en la Forma B. El pico de DSC mayor con una temperatura de inicio de 223 °C correspondió a la fusión/descomposición de la Forma A. Se obtuvo el espectro <sup>1</sup>H-RMN para la muestra de la Forma B y mostró aproximadamente 0,5 equivalentes molares de acetona (véase a FIG. 13). El contenido teórico de acetona de un hemisolvato del Compuesto 1 es de 8,3 %, coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. Estas observaciones sugirieron que la Forma B es un hemisolvato de acetona del Compuesto 1. El experimento de transferencia de la forma mostró que el calentamiento de la Forma B por encima de la temperatura de desolvatación dio como resultado la Forma A. La suspensión de la Forma B en agua también dio como resultado la Forma A.

- 25 Una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma B se proporciona a continuación en la Tabla 9.

Tabla 9. Picos de difracción de rayos X para la Forma B

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
9,80	9,0251	100,0
10,30	8,5867	16,4

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
12,23	7,2379	5,6
14,62	6,0604	10,9
16,70	5,3091	2,0
17,29	5,1285	96,6
18,23	4,8654	25,4
18,59	4,7722	5,3
19,61	4,5268	0,6
20,19	4,3976	2,9
20,66	4,2992	11,4
20,94	4,2425	2,2
21,74	4,0873	96,5
23,03	3,8620	1,4
23,84	3,7327	1,5
24,32	3,6599	2,0
24,58	3,6223	6,0
25,88	3,4425	7,1
26,27	3,3924	6,9
26,86	3,3192	8,3
27,52	3,2411	2,4
28,35	3,1478	4,1
28,62	3,1190	1,2
29,63	3,0155	5,6
30,55	2,9265	9,9
30,87	2,8965	2,2
31,44	2,8459	1,7
32,12	2,7871	0,6
33,71	2,6592	1,2
33,95	2,6407	0,8
34,96	2,5667	1,5
35,94	2,4987	2,1
36,14	2,4855	1,3
36,56	2,4579	1,8
37,22	2,4156	0,6
38,76	2,3230	1,4

La FIG. 13 proporciona un  $^1\text{H-RMN}$  DMSO- $d_6$ ) de la Forma B con  $\delta$  0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96-1,04 (m, 1H), 1,04-1,28 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,60-1,74 (m, 1H), 1,83-1,98 (m, 1H), 2,09 (s, 3H, acetona), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,89-3,04 (m, 1H), 3,76-3,99 (m, 1H), 4,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,64 (br. s., 1H), 6,94 (br. s., 1H), 7,51 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,93 (br. s., 1H).

### FORMA C

- 10 La Forma C se obtuvo a partir de experimentos de recristalización o de suspensión de la Forma A en EtOH/agua, EtOH, ACN o IPA. La Forma C tenía un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIG. 14. Los termogramas de TGA y DSC de la Forma C obtenidos de EtOH/agua se muestran en la FIG. 15 y en la FIG. 16, respectivamente. La pérdida de peso de TGA del 7,3 % en peso correspondió a un pico de DSC amplio y pequeño alrededor de 143 °C y puede atribuirse a la pérdida de disolvente en la Forma C. El pico de DSC mayor con una temperatura de inicio de 15 224 °C correspondió a la fusión/descomposición de la Forma A. Se obtuvo el espectro  $^1\text{H-RMN}$  para la muestra de la

Forma C y mostró aproximadamente 0,5 equivalentes molares de EtOH (véase la FIG. 17). El contenido teórico de EtOH de un hemisolvato del Compuesto 1 es de 6,7 % en peso, coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. Estas observaciones sugirieron que la Forma C es un hemisolvato de etanol del Compuesto 1. El experimento de transferencia de forma mostró que el calentamiento de la Forma C por encima de la temperatura de desolvatación dio como resultado la Forma A. La suspensión de la Forma C en el agua también dio como resultado la Forma A.

Una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma C se proporciona a continuación en la Tabla 10.

Tabla 10. Picos de difracción de rayos X para la Forma C

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
9,83	8,9960	77,7
10,21	8,6630	23,0
12,16	7,2807	13,3
14,66	6,0419	9,6
15,52	5,7080	0,8
16,50	5,3712	1,4
17,26	5,1376	62,2
17,61	5,0354	19,6
17,91	4,9534	8,9
18,18	4,8799	18,5
18,65	4,7591	12,5
19,67	4,5133	1,4
19,99	4,4414	2,9
20,46	4,3399	14,2
21,86	4,0664	100,0
23,32	3,8151	2,9
23,78	3,7416	3,9
24,44	3,6421	8,4
25,65	3,4730	9,8
25,81	3,4520	5,8
26,28	3,3914	8,4
26,72	3,3360	7,9
27,46	3,2481	2,6
28,04	3,1820	1,5
28,30	3,1536	2,6
28,60	3,1210	8,3
29,56	3,0216	5,5
30,47	2,9342	3,7
30,70	2,9127	6,8
31,29	2,8586	2,3
31,77	2,8170	0,8
32,16	2,7830	0,5
32,94	2,7194	0,4
33,55	2,6708	0,9
34,00	2,6367	1,1
34,85	2,5744	0,6
35,14	2,5541	0,5
35,57	2,5238	1,9

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
35,90	2,5013	1,9
36,62	2,4542	2,2
37,76	2,3828	0,7
38,93	2,3136	1,1

La FIG. 17 proporciona un <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) de la Forma C con δ 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,00-1,27 (m, 5,6 H) {incluye 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 1,6H, etanol)}, 1,36 (s, 9H), 1,67 (dd, J = 3,3, 13,1 Hz, 1H), 1,81-2,00 (m, 1H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,87-3,05 (m, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,44 (qd, J = 5,1, 7,0 Hz, 1H, etanol), 3,74-3,99 (m, 1H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,45-6,77 (m, 1H), 6,92 (br. s., 1H), 7,51 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,92 (br. s., 1H).

#### FORMA D

- 10 La Forma D se obtuvo a partir de experimentos de recristalización o suspensión de la Forma A en MeOH. La Forma D tenía un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIG. 18. Los termogramas de TGA y DSC de la Forma D se muestran en la FIG. 19 y en la FIG. 20, respectivamente. La pérdida de peso de TGA de aproximadamente 4 % en peso correspondió a un pico de DSC pequeño alrededor de 170 °C y puede atribuirse a la pérdida de disolvente en la Forma D. El pico de DSC mayor con una temperatura de inicio de 223 °C correspondió a la
- 15 fusión/descomposición de la Forma A. Se obtuvo el espectro <sup>1</sup>H-RMN para la muestra de la Forma D y mostró aproximadamente 0,5 equivalentes molares de MeOH (véase la FIG. 21). El contenido teórico de MeOH de un hemisolvato del Compuesto 1 es de 4,7 %, coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. Estas observaciones sugirieron que es más probable que la Forma D sea un hemisolvato de metanol del Compuesto 1. El experimento de transferencia de forma mostró que el calentamiento de la Forma D por encima de la temperatura de
- 20 desolvatación dio como resultado la Forma A. La suspensión de la Forma D en el agua también dio como resultado la Forma A.

Una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma D se proporciona a continuación en la Tabla 11.

- 25 Tabla 11. Picos de difracción de rayos X para la Forma D

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
10,37	8,5278	100,0
12,85	6,8897	6,7
13,41	6,6046	42,7
15,68	5,6527	6,5
16,25	5,4562	3,4
17,02	5,2108	9,8
17,54	5,0569	22,7
17,73	5,0013	38,0
18,34	4,8371	3,9
19,52	4,5474	65,5
19,93	4,4550	3,1
20,78	4,2750	9,7
21,09	4,2119	2,6
21,54	4,1252	14,1
22,47	3,9564	42,4
23,11	3,8492	12,0
23,55	3,7780	2,7
23,92	3,7207	37,4
24,51	3,6324	4,7
24,99	3,5627	1,3
25,81	3,4516	2,6
26,47	3,3669	4,0

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
26,88	3,3167	1,4
27,33	3,2634	8,3
27,83	3,2056	5,5
28,19	3,1659	1,3
28,64	3,1168	6,2
30,08	2,9709	0,7
30,82	2,9013	1,7
31,20	2,8667	3,2
31,60	2,8315	0,8
32,02	2,7952	2,2
32,50	2,7551	4,7
33,58	2,6692	1,6
34,25	2,6183	1,6
35,39	2,5363	0,6
35,87	2,5034	2,8
36,55	2,4588	1,5
36,81	2,4415	2,7
37,06	2,4261	2,1
37,77	2,3820	2,8
38,60	2,3323	1,8

La FIG. 21 proporciona un  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) de la Forma D con  $\delta$  0,94 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 0,96-1,04 (m, 1H), 1,05-1,28 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,67 (dd,  $J = 3,1, 13,1$  Hz, 1H), 1,84-1,97 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,86-3,04 (m, 1H), 3,17 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1,6H, metanol), 3,76-3,99 (m, 1H), 4,09 (q,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 6,65 (br. s., 1H), 6,95 (br. s., 1H), 7,47 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,93 (br. s., 1H).

## FORMA E

- 10 La Forma E se obtuvo a partir de experimentos de recristalización o de suspensión de la Forma A en n-BuOH. La Forma E tenía un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIG. 22. Los termogramas de TGA y DSC de la Forma E se muestran en la FIG. 23 y en la FIG. 24, respectivamente. La pérdida de peso de TGA del 10,3 % en peso correspondió a un pico de DSC amplio y pequeño alrededor de 124 °C y puede atribuirse a la pérdida de disolvente en la Forma E. El pico de DSC mayor con una temperatura de inicio de 224 °C correspondió a la fusión/descomposición
- 15 de la Forma A. Se obtuvo el espectro  $^1\text{H-RMN}$  para la muestra de la Forma E y mostró aproximadamente 0,5 equivalentes molares de n-BuOH (véase la FIG. 25). El contenido teórico de n-BuOH de un hemisolvato del Compuesto 1 es de 10,3 %, coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. Estas observaciones sugirieron que la Forma E es un hemisolvato de n-BuOH del Compuesto 1. El experimento de transferencia de forma mostró que el calentamiento de la Forma E por encima de la temperatura de desolvatación dio como resultado la Forma A. La
- 20 suspensión de la Forma E en el agua también dio como resultado la Forma A.

Una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma E se proporciona a continuación en la Tabla 12.

Tabla 12. Picos de difracción de rayos X para la Forma E

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
8,70	10,1625	3,1
9,92	8,9143	66,8
10,36	8,5380	19,6
11,97	7,3945	10,4
14,50	6,1092	11,3
15,51	5,7126	0,9
16,39	5,4097	6,2

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
17,29	5,1283	55,7
18,37	4,8287	40,5
19,55	4,5419	3,0
20,10	4,4180	15,6
21,81	4,0760	100,0
23,21	3,8330	3,2
23,45	3,7936	4,6
24,17	3,6830	9,0
24,61	3,6175	1,1
25,44	3,5013	6,4
25,83	3,4496	6,6
26,23	3,3982	6,1
26,45	3,3701	9,5
26,61	3,3495	5,8
27,64	3,2274	2,4
28,48	3,1337	8,4
29,19	3,0593	2,9
29,97	2,9820	5,4
30,39	2,9413	1,3
30,81	2,9025	5,0
31,36	2,8530	2,6
31,66	2,8265	1,1
32,62	2,7454	0,6
33,67	2,6621	2,1
34,75	2,5819	1,2
35,24	2,5467	1,9
35,96	2,4975	1,7
36,48	2,4630	3,4
37,20	2,4169	0,5
37,62	2,3911	0,3
38,93	2,3136	0,6
39,20	2,2983	0,6

La FIG. 25 proporciona un  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) de la Forma E con  $\delta$  0,85 (t, J = 7,2 Hz, 1,5H, n-butanol), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96-1,04 (m, 1H), 1,04-1,25 (m, 3H), 1,25-1,46 (m, 11H) { incluye 1,36 (s, 9H), 1,3-1,46 (m, 2H, n-butanol) }, 1,67 (dd, J = 3,2, 13,0 Hz, 1H), 1,81-2,00 (m, 1H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,86-3,05 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 1H, n-butanol), 3,75-3,99 (m, 1H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,65 (br. s., 1H), 6,97 (br. s., 1H), 7,53 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,93 (br. s., 1H).

#### FORMA F

10

La Forma F se obtuvo a partir de experimentos de recristalización o de suspensión de la Forma A en tolueno. La Forma F tenía un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIG. 26. El carácter difuso del patrón de difracción sugirió un bajo nivel cristalino de la muestra. Los termogramas de TGA y DSC de la Forma F se muestran en la FIG. 27 y en la FIG. 28, respectivamente. La pérdida de peso de TGA del 6,9 % en peso correspondió a un pico de DSC

15

amplio y pequeño alrededor de 113 °C y puede atribuirse a la pérdida de disolvente en la Forma F. El pico de DSC mayor con una temperatura de inicio de 223 °C correspondió a la fusión/descomposición de la Forma A. Se obtuvo el espectro  $^1\text{H-RMN}$  para la muestra de la Forma F y mostró aproximadamente 0,3 equivalentes molares de tolueno (véase la FIG. 29), coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. Estas observaciones sugirieron que la

Forma F es un solvato de tolueno 0,3 molar del Compuesto 1. El experimento de transferencia de forma mostró que el calentamiento de la Forma F por encima de la temperatura de desolvatación dio como resultado la Forma A. La suspensión de la Forma F en el agua también dio como resultado la Forma A.

- 5 Una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma F se proporciona a continuación en la Tabla 13.

Tabla 13. Picos de difracción de rayos X para la Forma F

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
8,07	10,9511	52,7
9,21	9,5984	41,8
10,58	8,3604	19,2
10,88	8,1318	17,4
12,06	7,3409	48,5
14,56	6,0822	22,0
14,87	5,9564	22,1
16,28	5,4434	21,3
17,45	5,0817	58,1
17,79	4,9851	48,4
18,53	4,7887	98,0
19,65	4,5174	35,7
20,05	4,4277	17,4
20,85	4,2615	100,0
21,10	4,2108	83,7
23,72	3,7519	4,5
24,41	3,6467	19,0
25,11	3,5470	15,8
25,98	3,4300	16,6
26,61	3,3499	5,2
27,94	3,1938	9,7
29,25	3,0532	4,4
30,40	2,9405	6,1
32,00	2,7967	1,7
34,06	2,6325	2,8
35,72	2,5139	3,6
36,58	2,4567	3,1
37,59	2,3928	3,2

- 10 La FIG. 29 proporciona un <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) de la Forma F con δ 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96-1,04 (m, 1H), 1,04-1,29 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,67 (dd, J = 3,3, 13,1 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,06-2,23 (m, 1H), 2,30 (s, 0,9H, tolueno), 2,89-3,04 (m, 1H), 3,71-4,00 (m, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,64 (br. s., 1H), 6,94 (br. s., 1H), 7,08-7,30 (m, 1,4H, tolueno), 7,50 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,93 (br. s., 1H).

## 15 FORMA G

- La Forma G se obtuvo a partir de experimentos de recristalización o de suspensión de la Forma A en EtOAc. La Forma G tenía un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIG. 30. Los termogramas de TGA y DSC de la Forma G se muestran en la FIG. 31 y en la FIG. 32, respectivamente. La pérdida de peso de TGA del 11,9 % en peso correspondió a un pico de DSC amplio y pequeño alrededor de 116 °C y puede atribuirse a la pérdida de disolvente en la Forma G. El pico de DSC mayor con una temperatura de inicio de 223 °C correspondió a la fusión/descomposición de la Forma A. Se obtuvo el espectro <sup>1</sup>H-RMN para la muestra de la Forma G y mostró aproximadamente 0,5 equivalentes molares de EtOAc (véase la FIG. 33). El contenido teórico de EtOAc de un hemisolvato del Compuesto 1 es de 12,1 %, coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. Estas

observaciones sugirieron que la Forma G es un hemisolvato de EtOAc del Compuesto 1. El experimento de transferencia de forma mostró que el calentamiento de la Forma G por encima de la temperatura de desolvatación dio como resultado la Forma A. La suspensión de la Forma G en el agua también dio como resultado la Forma A.

5 Una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma G se proporciona a continuación en la Tabla 14.

Tabla 14. Picos de difracción de rayos X para la Forma G

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
8,63	10,2508	0,7
9,51	9,3026	100,0
10,34	8,5585	15,1
12,14	7,2888	0,5
14,43	6,1377	2,3
16,44	5,3907	1,3
16,94	5,2347	10,9
17,33	5,1185	5,0
17,90	4,9555	17,9
18,58	4,7768	4,2
19,10	4,6467	0,9
20,09	4,4211	0,4
20,41	4,3507	2,1
20,80	4,2704	0,4
21,28	4,1747	34,8
22,66	3,9240	0,4
23,62	3,7671	0,3
24,33	3,6584	2,8
25,55	3,4842	1,6
25,65	3,4726	1,9
26,42	3,3739	1,1
26,89	3,3128	0,3
27,00	3,3030	0,4
27,78	3,2114	0,9
28,83	3,0969	9,1
29,86	2,9925	1,5
31,22	2,8651	6,8
31,77	2,8164	0,1
32,67	2,7410	0,2
33,90	2,6443	0,7
34,28	2,6156	0,2
35,04	2,5606	0,5
35,44	2,5326	0,2
36,24	2,4789	0,5
36,57	2,4574	0,5
37,59	2,3926	0,4
38,00	2,3681	0,3
38,76	2,3231	0,4

10 La FIG. 33 proporciona un <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) de la Forma G con δ 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96-1,04 (m, 1H), 1,04-

1,29 (m, 5H) {incluye 1,17 (t, J = 9,0 Hz, EtOAc)}, 1,29-1,46 (m, 9H), 1,60-1,76 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,99 (s, 1,4H, EtOAc), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,88-3,06 (m, 1H), 3,75-3,97 (m, 1H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 1H, EtOAc), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,65 (br. s., 1H), 6,94 (br. s., 1H), 7,52 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,93 (br. s., 1H).

## 5 FORMA H

La Forma H se obtuvo a partir de recristalización o de suspensión de la Forma A en DMSO. La Forma H tenía un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIG. 34. Los termogramas de TGA y DSC de la Forma H se muestran en la FIG. 35 y en la FIG. 36, respectivamente. El termograma de TGA mostró una pérdida de peso escalonada del 11,2 % en peso que correspondió a un pico DSC pequeño y amplio alrededor de 160 °C y puede atribuirse a la pérdida de disolvente en la Forma H. El pico de DSC mayor con una temperatura de inicio de 222 °C correspondió a la fusión/descomposición de la Forma A. El contenido teórico de DMSO de un hemisolvato del Compuesto 1 es de 10,8 % en peso, coincidiendo con la pérdida de peso de TGA observada. Estas observaciones sugirieron que la Forma H es un hemisolvato de DMSO del Compuesto 1. El experimento de transferencia de forma mostró que el calentamiento de la Forma H por encima de la temperatura de desolvatación dio como resultado la Forma A. La suspensión de la Forma H en el agua también dio como resultado la Forma A.

Una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma H se proporciona a continuación en la Tabla 15.

20 Tabla 15. Picos de difracción de rayos X para la Forma H

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
8,69	10,1702	5,5
9,74	9,0820	55,8
10,23	8,6432	16,7
12,17	7,2715	2,4
14,64	6,0510	15,1
15,38	5,7625	0,7
16,33	5,4296	3,7
17,22	5,1496	52,2
18,04	4,9185	22,8
18,55	4,7842	12,7
20,10	4,4170	3,0
20,62	4,3067	5,6
21,76	4,0836	100,0
23,10	3,8498	3,2
24,18	3,6807	8,3
25,65	3,4732	5,5
26,18	3,4044	3,9
26,78	3,3286	3,5
27,27	3,2703	1,1
27,83	3,2057	0,6
28,43	3,1396	7,2
29,50	3,0279	6,6
30,00	2,9782	0,6
30,54	2,9272	6,6
31,03	2,8821	2,5
32,07	2,7910	0,5
32,65	2,7425	0,4
33,41	2,6817	1,0
33,74	2,6569	1,4
34,86	2,5738	1,0
35,25	2,5460	2,0

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
35,77	2,5106	1,6
36,22	2,4803	2,0
36,62	2,4537	2,3
37,08	2,4243	0,7
37,59	2,3929	0,8
38,78	2,3220	2,3

Un <sup>1</sup>H-RMN (MeOD) de la Forma H proporciona δ como 1,03 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,05-1,19 (m, 1H), 1,19-1,38 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,78 (dq, J = 3,3, 13,2 Hz, 1H), 1,90-2,16 (m, 1H), 2,16-2,40 (m, 1H), 2,65 (s, 3H, DMSO), 2,95-3,24 (m, 5 1H), 3,85-4,21 (m, 1H), 8,25 (s, 1H).

### FORMA I

10 La Forma I se obtuvo a partir de una recristalización de la Forma A en sulfolano y agua (1:1). La Forma I tenía un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIG. 38. Los termogramas de DSC de la Forma I se muestran en la FIG. 39. Un pico de DSC alrededor de 118 °C puede atribuirse a la pérdida de disolvente en la Forma I. El pico de DSC mayor con una temperatura máxima de 213 °C correspondió a la fusión/descomposición de la Forma A. Un espectro <sup>1</sup>H-RMN de la Forma I muestra aproximadamente 0,75 equivalentes molares de sulfolano (véase la FIG. 40).  
15 Estas observaciones sugirieron que la Forma H es un solvato de sulfolano 0,75 molar del Compuesto 1.

Una lista de los picos de difracción de rayos X para la Forma I se proporciona a continuación en la Tabla 16.

Tabla 16. Picos de difracción de rayos X para la Forma I

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
7,94	11,1290	72,2
10,50	8,4267	21,5
10,80	8,1909	16,7
11,86	7,4599	25,3
13,54	6,5394	11,7
13,92	6,3612	3,2
14,79	5,9901	2,1
16,00	5,5389	76,2
17,26	5,1378	45,0
18,27	4,8557	100,0
18,82	4,7163	4,9
19,48	4,5569	4,3
19,78	4,4881	9,1
20,65	4,3022	62,9
21,31	4,1699	4,4
21,78	4,0812	1,2
22,83	3,8959	5,0
23,53	3,7808	3,3
24,12	3,6899	29,4
24,75	3,5973	7,6
25,66	3,4715	4,7
26,29	3,3903	6,0
27,71	3,2189	17,4
28,18	3,1666	0,9
28,73	3,1072	0,7

Ángulo dos-theta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad relativa (%)
29,17	3,0616	1,2
30,01	2,9778	1,5
30,52	2,9288	1,0
31,18	2,8687	0,7
31,60	2,8311	0,4
31,85	2,8099	2,1
32,36	2,7664	6,5
32,93	2,7203	0,7
33,59	2,6678	2,7
34,20	2,6219	0,9
34,76	2,5812	0,4
35,42	2,5341	0,6
36,56	2,4577	0,5
37,67	2,3880	1,1

La FIG. 40 proporciona un <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) de la Forma I con δ 0,94 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,96-1,04 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,59-1,74 (m, 1H), 1,83-1,98 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 4H), 2,80-3,18 (m, 4H), 3,74-4,02 (m, 1H), 5 4,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,64 (br. s., 1H), 7,02 (br. s., 1H), 7,60 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,82-9,06 (m, 1H).

#### SÓLIDO AMORFO

Se obtuvo un sólido amorfo del Compuesto 1 a partir del tratamiento térmico de la Forma A. El procedimiento de 10 tratamiento térmico comprende: (1) equilibrar la temperatura de la Forma A a 25 °C; (2) calentar a 235 °C a la velocidad de 10 °C por minuto; (3) mantener isotérmicamente durante 2 minutos; (4) enfriar a -10 °C a la velocidad de 30 °C por minuto; (5) modular a 0,64 °C cada 40 segundos; (6) mantener isotérmicamente durante 5 minutos; (7) calentar a 213 °C a la velocidad de 3 °C por minuto; y (8) recoger el sólido resultante.

15 El sólido amorfo tenía un espectro de XRPD como se muestra en la FIG. 41. El termograma de DSC de la muestra de sólido amorfo se muestra en la FIG. 42. El sólido amorfo tiene una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 106,6 °C.

La FIG. 43 y la FIG. 44 proporcionan un espectro <sup>1</sup>H-RMN y LCMS del sólido amorfo.

20

#### EJEMPLOS BIOLÓGICOS

#### ENSAYOS BIOQUÍMICOS

##### 25 A. Ensayos de fluorescencia resueltos en el tiempo

Ensayo de JNK1. Se puede usar un ensayo de fluorescencia resuelto en tiempo en 384 pocillos para controlar la actividad de JNK1. El ensayo de JNK1 se puede ejecutar en el siguiente tampón de ensayo: HEPES 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 1 mM, 2 mM DTT, y 0,01 % de Tween 20. Para iniciar la reacción, se pueden mezclar 100 nM de 30 péptido 4EBP1 marcado con ULight™ (Perkin-Elmer) y 5 μM de ATP con 500 pM de JNK1 (Carna Biosciences), para un volumen de ensayo total de 20 μl en cada pocillo. El ensayo puede incubarse a temperatura ambiente durante 1 h y terminarse usando una mezcla de EDTA 30 mM y Eu-anti-4EBP1 4 nM, agregando 20 μl de solución de interrupción a cada pocillo. Las placas se pueden leer en un lector Perkin-Elmer Envision.

35 Ensayo de JNK2. Se puede usar un ensayo de fluorescencia resuelto en tiempo en 384 pocillos para controlar la actividad de JNK2. El ensayo de JNK2 se puede ejecutar en el siguiente tampón de ensayo: HEPES 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 1 mM, 2 mM DTT, y 0,01 % de Tween 20. Para iniciar la reacción, se pueden mezclar 100 nM de péptido 4EBP1 marcado con ULight™ (Perkin-Elmer) y 5 μM de ATP con 500 pM de JNK2 (Carna Biosciences), para un volumen de ensayo total de 20 μl en cada pocillo. El ensayo puede incubarse a temperatura ambiente durante 1 h 40 y terminarse usando una mezcla de EDTA 30 mM y Eu-anti-4EBP1 4 nM, agregando 20 μl de solución de interrupción a cada pocillo. Las placas se pueden leer en un lector Perkin-Elmer Envision.

##### B. Ensayos en cascada de Z'-LYTE®

**Ensayo de JNK1.** El ensayo de quinasa JNK1 en cascada de Z'-LYTE® puede ser ejecutado en el siguiente tampón: HEPES 50 mM a pH 7,5, 0,01 % de BRIJ-35, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 1 mM, y DTT 1 mM. Se pueden preparar 10 µl de una mezcla de reacción de quinasa que contiene 1,81-7,25 ng de JNK1, 25 ng de MAPKAPK2 inactivo, 100 µM de ATP y 2 µM de péptido Ser/Thr 04. El ensayo puede incubarse a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, 5 µl de una dilución 1:512 del reactivo de desarrollo A (Invitrogen, PV3295) se puede agregar a la mezcla de reacción e incubar a temperatura ambiente durante una hora adicional. Los datos pueden leerse a continuación en un lector de placas de fluorescencia y analizarse.

**Ensayo de JNK2.** El ensayo de quinasa JNK2 en cascada de Z'-LYTE® puede ser ejecutado en el siguiente tampón: HEPES 50 mM a pH 7,5, 0,01 % de BRIJ-35, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 1 mM, y DTT 2 mM. Se pueden preparar 10 µl de una mezcla de reacción de quinasa que contiene 0,38-1,5 ng de JNK2, 100 ng de MAPKAPK2 inactivo, 100 µM de ATP y 2 µM de péptido Ser/Thr 04. El ensayo puede incubarse a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, 5 µl de una dilución 1:512 del reactivo de desarrollo A (Invitrogen, PV3295) se puede agregar a la mezcla de reacción e incubar a temperatura ambiente durante una hora adicional. Los datos pueden leerse a continuación en un lector de placas de fluorescencia y analizarse.

### C. Ensayos radiactivos

**Ensayo de JNK1.** El ensayo de quinasa JNK radioactivo puede llevarse a cabo en un formato de placa de 96 pocillos a un volumen final de 100 µl. La concentración final del ensayo puede ser 6,6 µM de ATP (3 veces ATP Km), 2,64 a 5 µg/ml de JNK1 y 100 µg/ml de cJUN. JNK1 se puede diluir en el siguiente tampón de dilución (HEPES 20 mM pH 7,6, EDTA 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, 0,004 % (p/v) de Triton X100, 2 µg/ml de leupeptina, fosfato de B-glicerol 20 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> ditiotreitil 0,1 mM) y a continuación premezclarse con cJun diluido en el tampón de solución de sustrato (HEPES 20 mM pH 7,6, NaCl 50 mM, EDTA 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, 0,05 % (p/v) de Triton X100). La mezcla de JNK1/cJun (85 µl) se puede agregar al inhibidor (5 µl) diluido en DMSO al 100 % para dar una concentración final de ensayo de DMSO de 5 % (v/v). La mezcla de enzima, sustrato e inhibidor puede dejarse equilibrar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción puede iniciarse mediante la adición de 10 µl de 10X ATP en tampón quinasa (MgCl<sub>2</sub> 130 mM ditiotreitil 6 mM, para-nitrofenilfosfato 150 mM, 100 µCi/ml de γ-[<sup>33</sup>P]-ATP). Se puede permitir que las reacciones continúen durante 60 minutos antes de la precipitación de la proteína a través del ácido tricloroacético (7,2 % de TCA final). Después de una incubación de 30 minutos con TCA, los productos de reacción se pueden recoger en placas de 96 pocillos de microfiltro de vidrio (Millipore MAHF CIH60) usando un Packard Filtermate. El precipitado se puede lavar con solución salina tamponada con fosfato y la cantidad de fosfato incorporada en cJun se puede cuantificar mediante un recuento por centelleo usando un Packard Topcount-NXT. Todos los ensayos pueden realizarse en condiciones donde la incorporación de fosfato puede ser lineal con respecto al tiempo y a la concentración de enzimas. Los valores de Cl<sub>50</sub> pueden calcularse como la concentración del inhibidor a la que la fosforilación de c-Jun puede reducirse al 50 % del valor de control.

**Ensayo de JNK2.** El ensayo puede llevarse a cabo en un formato de placa de 96 pocillos a un volumen final de 100 µl. Las concentraciones finales del ensayo pueden ser 6,6 µM de ATP (3 veces ATP Km), 0,2 a 0,53 µg/ml de JNK2 y 100 µg/ml de cJUN. JNK2 se puede diluir en el siguiente tampón de dilución (HEPES 20 mM pH 7,6, EDTA 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, 0,004 % (p/v) de Triton X100, 2 µg/ml de leupeptina, fosfato de B-glicerol 20 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> ditiotreitil 0,1 mM) y a continuación premezclarse con cJun diluido en el tampón de solución de sustrato (HEPES 20 mM pH 7,6, NaCl 50 mM, EDTA 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, 0,05 % (p/v) de Triton X100). La mezcla de JNK2/cJun (85 µl) se puede agregar al inhibidor (5 µl) diluido en DMSO al 100 % para dar una concentración final de ensayo de DMSO de 5 % (v/v). La mezcla de enzima, sustrato e inhibidor puede dejarse equilibrar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción puede iniciarse mediante la adición de 10 µl de 10X ATP en tampón quinasa (MgCl<sub>2</sub> 130 mM ditiotreitil 6 mM, para-nitrofenilfosfato 150 mM, 100 µCi/ml de γ-[<sup>33</sup>P]-ATP). Se puede permitir que las reacciones continúen durante 60 minutos antes de la precipitación de la proteína a través del ácido tricloroacético (7,2 % de TCA final). Después de una incubación de 30 minutos con TCA, los productos de reacción se recogen en placas de 96 pocillos de microfiltro de vidrio (Millipore MAHF CIH60) usando un Packard Filtermate. El precipitado se puede lavar con solución salina tamponada con fosfato y la cantidad de fosfato incorporada en cJun se puede cuantificar mediante un recuento por centelleo usando un Packard Topcount-NXT. Todos los ensayos pueden realizarse en condiciones donde la incorporación de fosfato puede ser lineal con respecto al tiempo y a la concentración de enzimas. Los valores de Cl<sub>50</sub> pueden calcularse como la concentración del inhibidor a la que la fosforilación de c-Jun puede reducirse al 50 % del valor de control.

### ENSAYOS CELULARES

**Ensayo de células enteras fosfo-cJun RAW264.7.** Las células RAW264.7 se pueden adquirir en la Colección Americana de Cultivo de Tejidos y mantenerse en medios de crecimiento que consisten en 90 % de medio Eagle modificado por Dulbecco con alto contenido de glucosa (Invitrogen), suero bovino fetal al 10 % (Hyclone) y L-glutamina 2 mM (Invitrogen). Todas las células se pueden cultivar a 37 °C en 95 % de aire y 5 % de CO<sub>2</sub>. Las células se pueden sembrar en placas a una densidad de 1,0 x 10<sup>5</sup> células por pocillo en una placa de 96 pocillos en 120 µl de medio de crecimiento. La solución madre del compuesto de diaminopirimidina (30 mM) puede diluirse en serie en DMSO, diluirse además en medios de crecimiento, y puede agregarse a cada pocillo como una solución concentrada 10x en un volumen de 15 µl, mezclarse y dejarse incubar con las células. El vehículo compuesto (DMSO) se puede mantener a

una concentración final de 0,2 % en todos los pocillos. Después de 30 minutos, las células pueden activarse con lipopolisacárido (ALEXIS Biochemicals) a una concentración final de 25 ng/ml. El lipopolisacárido puede agregarse como una solución concentrada 10x en medio de crecimiento y agregarse en un volumen de 15 µl por pocillo. Las placas celulares se pueden cultivar durante 1 h, después de lo cual se pueden eliminar los medios celulares. El nivel de proteína c-Jun que se puede fosforilar en serina 63 se puede medir según las instrucciones del fabricante para el ensayo con el kit fosfo-c-Jun de lisado de células enteras (Ser 63) (Meso Scale Discovery) con la excepción de que la concentración de NaCl en el tampón de lisis se puede aumentar a una concentración final de 350 mM. Los valores de  $CI_{50}$  pueden calcularse como la concentración del compuesto de diaminopirimidina a la que el nivel de proteína c-Jun fosforilada puede reducirse al 50 % de la ventana de señal. Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 tienen un valor de  $CI_{50}$  que varía de 0,01-30 µM en este ensayo.

Ensayo de producción de IL-2 en células T Jurkat. Las células T Jurkat (clon E6-1) pueden adquirirse en la Colección Americana de Cultivo de Tejidos y mantenerse en medios de crecimiento que consisten en medio RPMI 1640 que contiene L-glutamina 2 mM (Mediatech), con suero fetal bovino al 10 % (Hyclone) y penicilina/estreptomicina. Todas las células se pueden cultivar a 37 °C en 95 % de aire y 5 % de CO<sub>2</sub>. Las células se pueden sembrar en placas a una densidad de  $1 \times 10^5$  células por pocillo en 120 µl de medio en una placa de 96 pocillos. La solución madre del compuesto de diaminopirimidina (20 mM) puede diluirse en un medio de crecimiento y agregarse a cada pocillo como una solución concentrada 10 x en un volumen de 15 µl, mezclarse y dejarse incubar previamente con células durante 30 min. El vehículo compuesto (dimetilsulfóxido) se puede mantener a una concentración final de 0,2 % en todas las muestras. Después de 30 min, las células pueden activarse con PMA (acetato de miristato de forbol; concentración final de 50 ng/ml) y PHA (fitohemaglutinina; concentración final de 1 µg/ml). PMA y PHA pueden agregarse como una solución concentrada 10 x elaborada en un medio de crecimiento y agregarse en un volumen de 15 µl por pocillo. Las placas celulares se pueden cultivar durante 6 h. Las células pueden sedimentarse por centrifugación y los medios pueden eliminarse y almacenarse a -20 °C. Las alícuotas de medio se pueden analizar según las instrucciones del fabricante para el kit de cultivo de tejidos de IL-2 de humano (Meso Scale Discovery). Los valores de  $CI_{50}$  pueden calcularse como la concentración del compuesto de diaminopirimidina a la que la producción de IL-2 puede reducirse al 50 % de la ventana de señal. Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 tienen un valor de  $CI_{50}$  que varía de 0,01-10 µM en este ensayo.

### 30 PROTOCOLO CLÍNICO

#### **Un estudio en dos partes, aleatorizado, de fase 1 para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de dosis ascendentes únicas y múltiples del Compuesto 1 en sujetos sanos.**

35 El objetivo principal es evaluar la seguridad y la tolerabilidad de las dosis orales únicas y múltiples del Compuesto 1 en sujetos sanos.

Los objetivos secundarios son evaluar la farmacocinética (PK) del Compuesto 1 después de dosis orales únicas y múltiples.

40

#### **Diseño del estudio.**

Este es un estudio de dos partes que se realizará en hasta dos centros de estudio.

45 La Parte 1 es un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad y PK del Compuesto 1 después de una dosis oral única en sujetos sanos. Los investigadores y los participantes del estudio estarán cegados al tratamiento durante todo el estudio, mientras que el patrocinador permanecerá al descubierto. El diseño del estudio elegido es una dosis escalonada en grupos secuenciales.

50 En la Parte 1, aproximadamente 56 sujetos serán elegidos al azar y se inscribirán en siete cohortes planificadas. Cada cohorte constará de ocho sujetos; seis sujetos recibirán el Compuesto 1 y dos sujetos recibirán placebo.

Durante el transcurso de la Parte 1, cada sujeto participará en una fase de selección, una fase de referencia, una fase de tratamiento y una visita de seguimiento. Los sujetos serán seleccionados para elegibilidad. Los sujetos que hayan cumplido con todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión en la selección regresarán al sitio clínico en el día 1 para las evaluaciones de referencia, y estarán domiciliados en el sitio clínico desde el día 1 hasta el día 4. Los sujetos recibirán una única dosis oral del producto en investigación (IP; Compuesto 1 o placebo) el día 1, en ayunas, según el programa de asignación al azar. Se recogerán muestras de sangre y orina en los tiempos especificados previamente para PK y/o evaluaciones de laboratorio clínico y/o análisis exploratorios. La seguridad será monitoreada durante todo el estudio. Los sujetos serán dados de alta del sitio clínico el día 4 después de completar los procedimientos de estudio requeridos y regresarán al sitio clínico para una visita de seguimiento el día 7 (ventana de  $\pm 1$  día). En el caso de que un sujeto abandone el estudio, se realizará una visita de terminación anticipada (TA).

65 Después de cada cohorte, se revisarán los datos de seguridad y se revisarán los datos de PK según sea necesario. Los parámetros se revisarán antes de cada incremento escalonado de dosis junto con un incremento escalonado de

dosis específica.

La Parte 2 es un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad y PK del Compuesto 1 después de múltiples dosis orales (hasta 14 días de dosificación) en sujetos sanos. Los 5 investigadores y los participantes del estudio estarán cegados al tratamiento durante todo el estudio, mientras que el patrocinador permanecerá al descubierto. El diseño del estudio elegido es una dosis escalonada en grupos secuenciales.

La Parte 2 no comenzará hasta que se hayan evaluado las dosis diarias totales de hasta 240 mg inclusive en la Parte 10 1. Solo las dosis que sean seguras y bien toleradas en la Parte 1 se administrarán en la Parte 2.

En la Parte 2, aproximadamente 48 sujetos serán elegidos al azar y se inscribirán en seis cohortes planificadas. Cada cohorte constará de ocho sujetos; seis sujetos recibirán el Compuesto 1 y dos sujetos recibirán placebo.

15 Durante el transcurso de la Parte 2, cada sujeto participará en una fase de selección, una fase de referencia, una fase de tratamiento y una visita de seguimiento. Los sujetos serán seleccionados para elegibilidad. Los sujetos que hayan cumplido con todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión en la selección regresarán al sitio clínico el día 1 para las evaluaciones de referencia, y estarán domiciliados en el sitio clínico del día 1 al día 17. La primera dosis de IP (ya sea Compuesto 1 o placebo) se administrará el día 1, en ayunas, según el programa de 20 asignación al azar. La misma dosis diaria total se administrará en ayunas los días 2 a 14. Se recogerán muestras de sangre en los tiempos especificados previamente para PK, evaluaciones de laboratorio clínico y/o biomarcadores exploratorios. Se recogerán muestras de orina en los tiempos especificados previamente para evaluaciones de laboratorio clínico. La seguridad será monitoreada durante todo el estudio. Los sujetos serán dados de alta del sitio clínico el día 17 después de completar los procedimientos de estudio requeridos y regresarán al sitio clínico para una 25 visita de seguimiento el día 21 (ventana de  $\pm 1$  día). En el caso de que un sujeto abandone el estudio, se realizará una visita de TA.

Después de cada cohorte, se revisarán los datos de seguridad y se revisarán los datos de PK según sea necesario. Los parámetros se revisarán antes de cada incremento escalonado de dosis junto con un incremento escalonado de 30 dosis específica.

**Población de estudio:** Aproximadamente 104 sujetos adultos sanos (hombres o mujeres sin potencial de reproducción) de cualquier raza entre 18 y 50 años de edad, inclusive, se inscribirán en el estudio, con 35 aproximadamente 56 sujetos participando en la Parte 1 y aproximadamente 48 sujetos participando en la Parte 2.

**Duración del estudio:** La duración estimada del estudio, incluidas las Partes 1 y 2, desde la primera visita del primer sujeto hasta la última visita del último sujeto, es de aproximadamente 8 meses.

La duración estimada de la fase clínica de la Parte 1, desde la primera visita del primer sujeto hasta la última visita del 40 último sujeto, es de aproximadamente 4 meses. La duración estimada de la participación de cada sujeto en la Parte 1, desde la selección hasta el seguimiento, es de aproximadamente 4 semanas.

La Parte 2 no comenzará hasta que se hayan evaluado las dosis diarias totales de hasta 240 mg inclusive en la Parte 1. Solo las dosis que son seguras y bien toleradas en la Parte 1 serán administradas en la Parte 2. La duración 45 estimada de la fase clínica de la Parte 2, desde la primera visita del primer sujeto hasta la última visita del último sujeto, es de aproximadamente 6 meses. La duración estimada de la participación de cada sujeto en la Parte 2, desde la selección hasta el seguimiento, es de aproximadamente 6 semanas.

El final del ensayo se define como la fecha de la última visita del último sujeto en completar el estudio, o la fecha de 50 recepción del último punto de datos del último sujeto que es necesaria para el análisis primario, secundario y/o exploratorio, como se especifica previamente en el protocolo y/o el Plan de Análisis Estadístico, cualquiera sea la fecha que ocurra con mayor posterioridad.

#### Tratamientos de estudio.

55 Parte 1: Aproximadamente 56 sujetos serán asignados al azar e inscritos en siete cohortes planificadas, con ocho sujetos por cohorte. En cada cohorte, seis sujetos recibirán el Compuesto 1 y dos sujetos recibirán placebo.

Las dosis en la Parte 1 se administrarán como ingrediente farmacéutico activo (IFA) en cápsulas (o placebo 60 correspondiente) una vez al día (QD).

Los siguientes niveles de dosis del Compuesto 1 en la Tabla 17 están planificados para la Parte 1.

Tabla 17. Niveles de dosis del Compuesto 1 en la Parte 1

Cohorte	Nivel de dosis del Compuesto 1 (dosis diaria total)
1A	10 mg
1B	30 mg
1C	60 mg
1D	120 mg
1E	240 mg
1F	480 mg
1G	720 mg

Si ocurren eventos relacionados con el tracto gastrointestinal (GI) como náuseas o vómitos intolerables, las dosis diarias totales pueden reducirse o pueden administrarse BID o tres veces al día (TID).

5

El producto en investigación se administrará en un solo nivel de dosis a la vez, y la administración en el siguiente nivel de dosis no comenzará hasta que la seguridad y la tolerabilidad del nivel de dosis anterior hayan sido evaluadas y consideradas aceptables por el investigador y el monitor médico del patrocinador.

10 Parte 2: La Parte 2 no comenzará hasta que se hayan evaluado las dosis diarias totales de hasta 240 mg inclusive en la Parte 1. Solo las dosis que son seguras y bien toleradas en la Parte 1 serán administradas en la Parte 2.

Aproximadamente 48 sujetos serán asignados al azar e inscritos en seis cohortes planificadas, con ocho sujetos por cohorte. En cada cohorte, seis sujetos recibirán el Compuesto 1 y dos sujetos recibirán placebo.

15

El régimen de dosificación planificado en la Parte 2 es el Compuesto 1 en cápsulas (o placebo correspondiente) QD durante 14 días. Los siguientes niveles de dosis del Compuesto 1 en la Tabla 18 se proponen para la Parte 2.

Tabla 18. Niveles de dosis del Compuesto 1 en la Parte 2

Cohorte	Nivel de dosis del Compuesto 1 (dosis diaria total)	Duración
2A	10 mg	Diariamente x 14 días
2B	30 mg	Diariamente x 14 días
2C	60 mg	Diariamente x 14 días
2D	120 mg	Diariamente x 14 días
2E	240 mg	Diariamente x 14 días
2F	480 mg	Diariamente x 14 días

20

Los niveles de dosis propuestos en la Parte 2 pueden modificarse y/o eliminarse en base a los datos obtenidos de la Parte 1. Deberá proponerse un cambio en la(s) etapa(s) de incremento escalonado de dosis requerida, la etapa de incremento escalonado de dosis máxima en la Parte 2 será  $\leq 3$  veces el nivel de dosis anterior. Además, la dosis máxima administrada en la Parte 2 no excederá la dosis máxima tolerada (DMT) en la Parte 1 y no excederá los 480 mg diarios durante 14 días.

25

Si ocurren eventos relacionados con GI como náuseas o vómitos intolerables, las dosis diarias totales pueden reducirse o pueden administrarse BID o TID.

30

El producto en investigación se administrará en un solo nivel de dosis a la vez, y la administración en el siguiente nivel de dosis no comenzará hasta que la seguridad y la tolerabilidad del nivel de dosis anterior hayan sido evaluadas y consideradas aceptables por el investigador y el monitor médico del patrocinador. Además, si un cierto nivel de dosis no se tolera en la Parte 1, ese nivel de dosis o cualquier nivel de dosis más alto no se administrará en la Parte 2, excepto en el caso de una intolerancia GI (por ejemplo, náuseas, vómitos) que se mitiga a través de un régimen de dosis alternativa (es decir, BID o TID).

35

**Descripción general de las evaluaciones de seguridad.** La seguridad será monitoreada durante todo el estudio. Las evaluaciones de seguridad incluirán informes de EA, EF, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, pruebas de seguridad de laboratorio clínico (incluidas pruebas de función hepática) [LFTs], colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad [HDL], y lipoproteínas de baja densidad [LDL] además de las pruebas estándar de química clínica, hematología y análisis de orina), revisión de medicamentos/procedimientos simultáneos, pruebas de FOB y control de heces, y pruebas de embarazo para mujeres. Todos los EA se controlarán y registrarán durante todo el estudio desde el momento en que se firme el formulario de consentimiento informado (FCI) hasta la finalización del

40

estudio, y cuando se haga saber al investigador a los 28 días posteriores de la última dosis de IP (y aquellos EAG que se den a conocer al investigador en cualquier momento posterior que se sospeche de que se encuentre relacionado con IP). Todos los medicamentos y procedimientos simultáneos serán revisados y registrados desde el momento en que el sujeto firme el FCI hasta la finalización del estudio. Se programará una visita de seguimiento para todos los 5 sujetos. Si un sujeto abandona el estudio por cualquier razón, se realizará una visita TA.

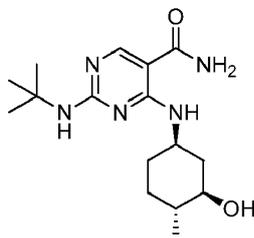
**Descripción general de las evaluaciones farmacocinéticas.** En ambas partes del estudio, se recogerán muestras de sangre en tiempos especificados previamente para determinar los niveles de Compuesto 1 en plasma. Para las cohortes 1C a 1G de la Parte 1 (niveles de dosis planificados de 60 mg a 720 mg), se recogerán muestras de orina en 10 tiempos especificados previamente para análisis exploratorios de metabolitos. Se identificarán metabolitos prominentes en plasma y orina y el Compuesto 1 en orina puede cuantificarse como parte de los análisis exploratorios.

Los siguientes parámetros PK se estimarán para el Compuesto 1, según corresponda: concentración plasmática máxima observada ( $C_{m\acute{a}x}$ ); tiempo hasta  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ); área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero extrapolado al infinito ( $ABC_{\infty}$ ); área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 15 cero hasta la última concentración cuantificable ( $ABC_t$ ); área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta tau ( $\tau$ ), donde  $\tau$  es el intervalo de dosificación ( $ABC_{\tau}$ ); semivida de eliminación de fase terminal ( $t_{1/2,z}$ ); aclaramiento plasmático total aparente cuando se dosifica por vía oral ( $CL/F$ ); volumen total aparente de distribución cuando se dosifica por vía oral, en función de la fase terminal ( $V_z/F$ ); relación de acumulación (RA) basada 20 en el día 1 y el día 14 de  $ABC_{\tau}$ .

Las concentraciones del Compuesto 1 en las muestras de orina recogidas en la Parte 1 pueden cuantificarse adicionalmente utilizando un procedimiento validado si los análisis exploratorios indican que el Compuesto 1 es abundante en la orina. Los siguientes parámetros de PK relacionados con los análisis de orina se pueden determinar, 25 según corresponda: cantidad acumulada de fármaco excretada sin cambios en la orina durante el período de recogida desde la predosis (0 horas) hasta el final de la recogida ( $A_e$ ); porcentaje acumulado de la dosis administrada excretada sin cambios en la orina durante el período de recogida desde la predosis (0 horas) hasta el final de la recogida ( $f_e$ ); aclaramiento renal ( $CL_r$ ).

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de cristal que comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



5

1

que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente 10,55, 13,61 y 19,84° 2θ.

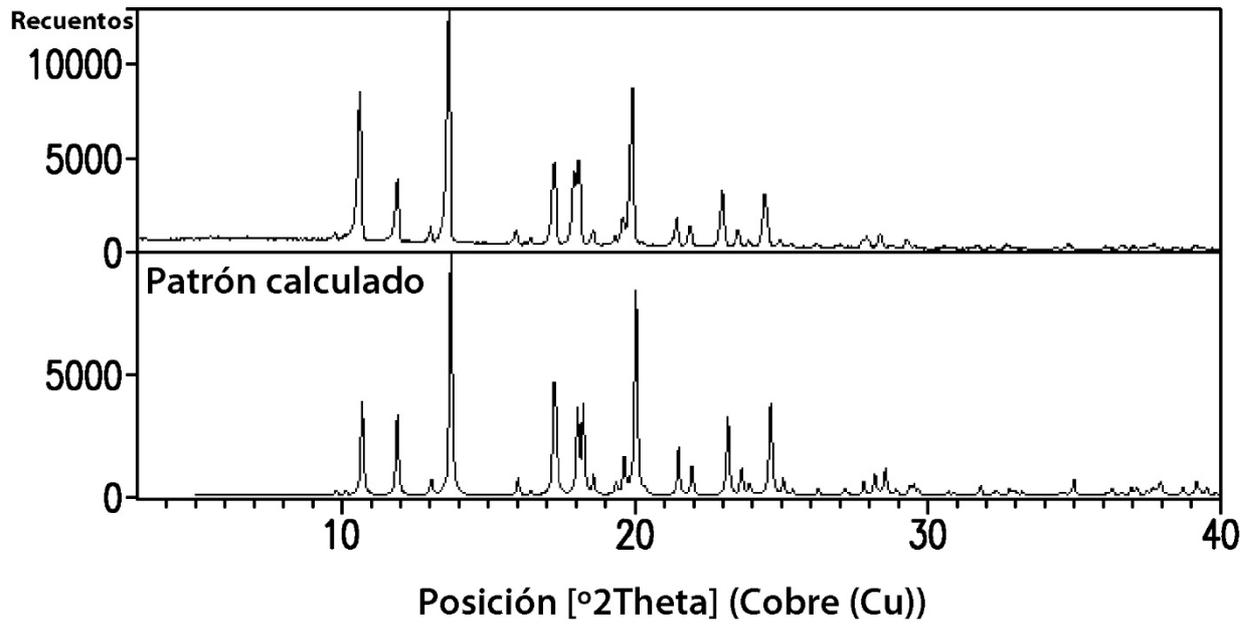
- 10 2. La forma de cristal de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica por aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, lupus, un trastorno fibrótico hepático, diabetes o síndrome metabólico que causa un trastorno fibrótico hepático, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad efectiva de la forma de cristal a un sujeto en necesidad del mismo.

15

3. La forma de cristal para su uso según la reivindicación 2 en un procedimiento para tratar o prevenir la fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica por aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad efectiva de la forma de cristal a un sujeto en necesidad del mismo.

20

4. La forma de cristal para su uso según la reivindicación 2 en un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno fibrótico hepático, diabetes, o síndrome metabólico que causa un trastorno fibrótico hepático, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad efectiva de la forma de cristal a un sujeto en necesidad del mismo.



**FIG. 1**

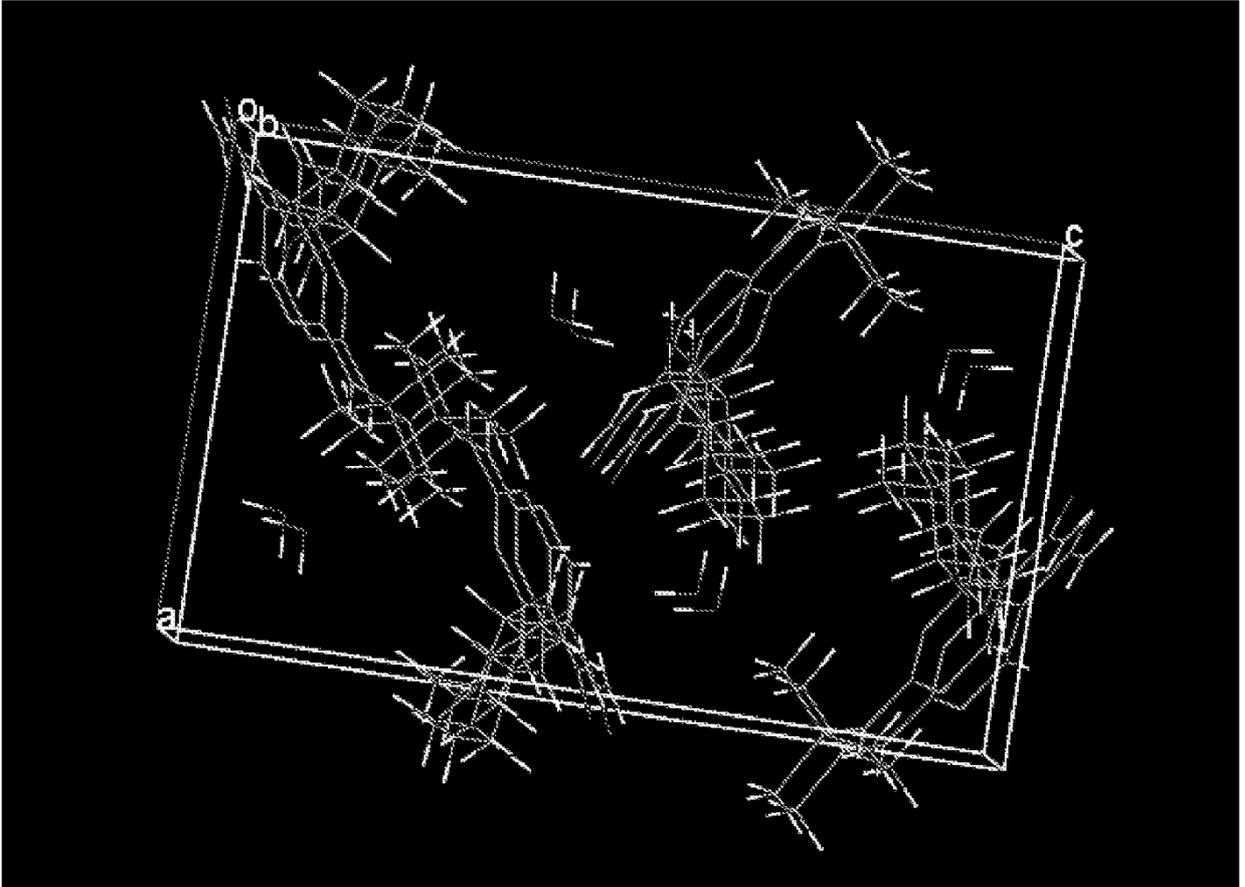


FIG. 2

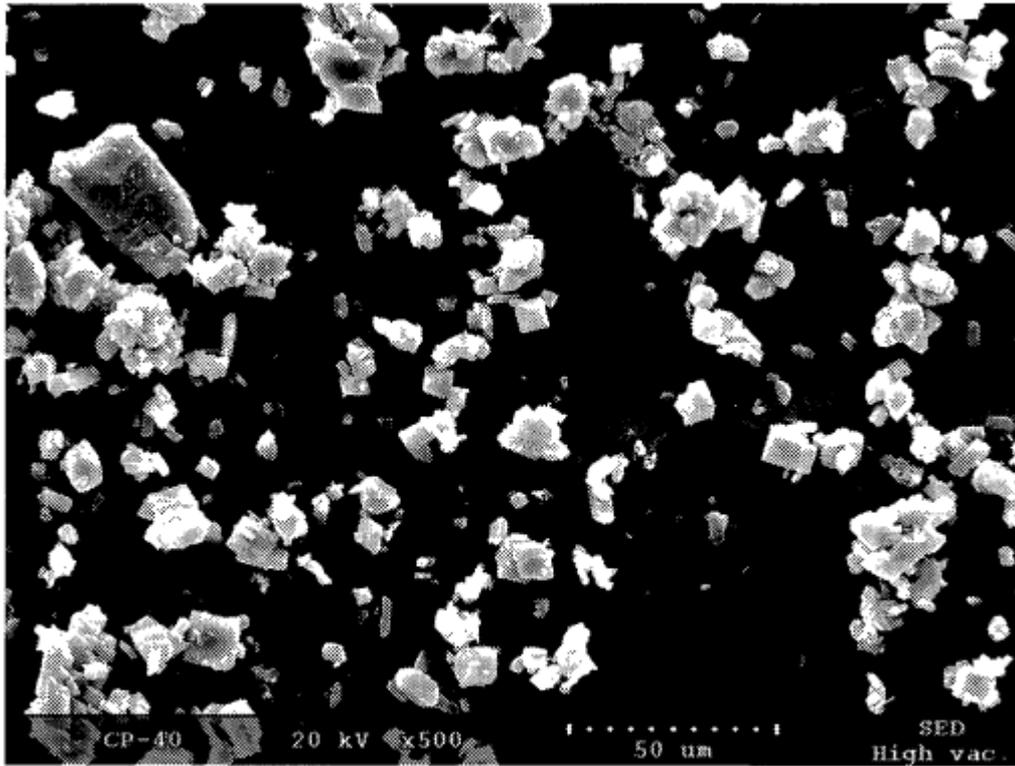
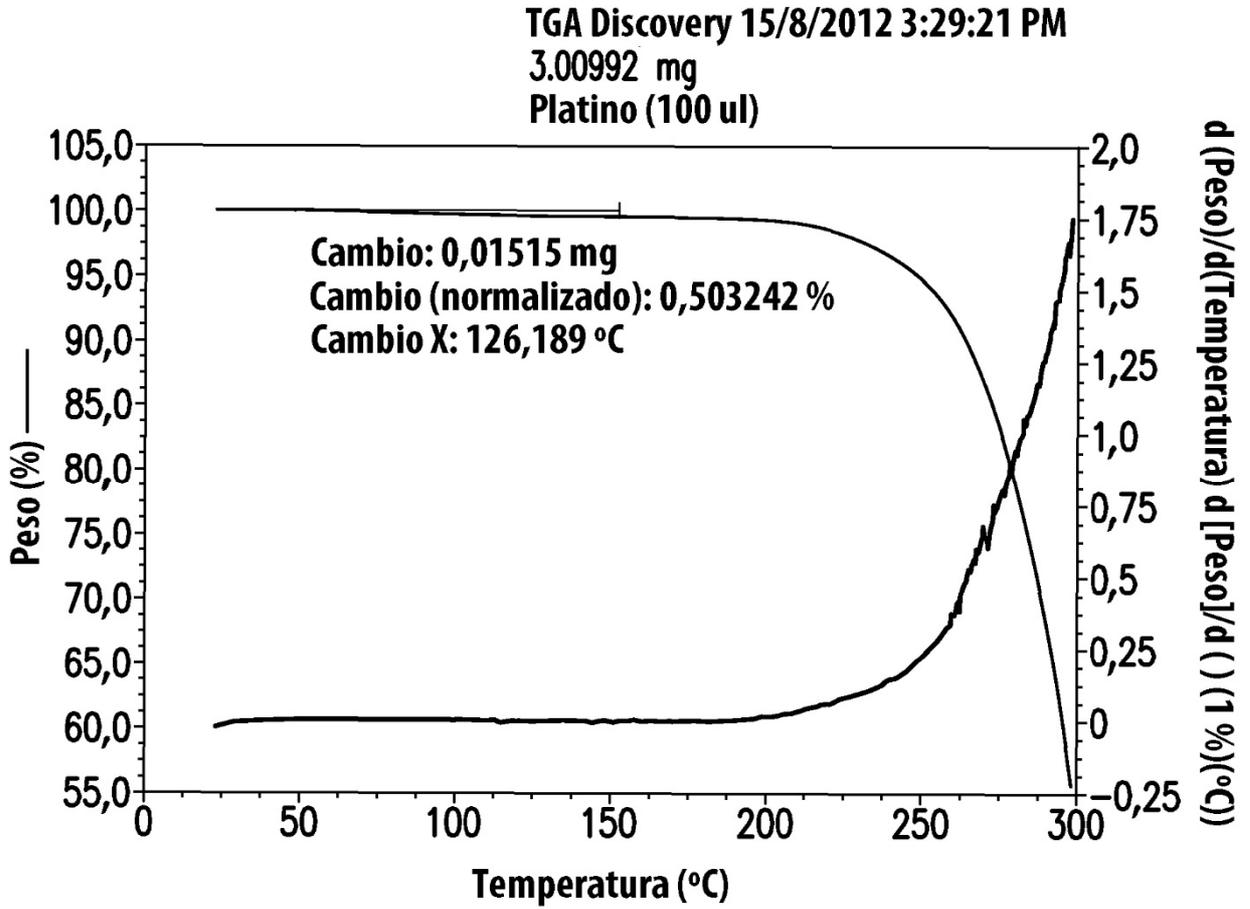


FIG. 3



**FIG. 4**

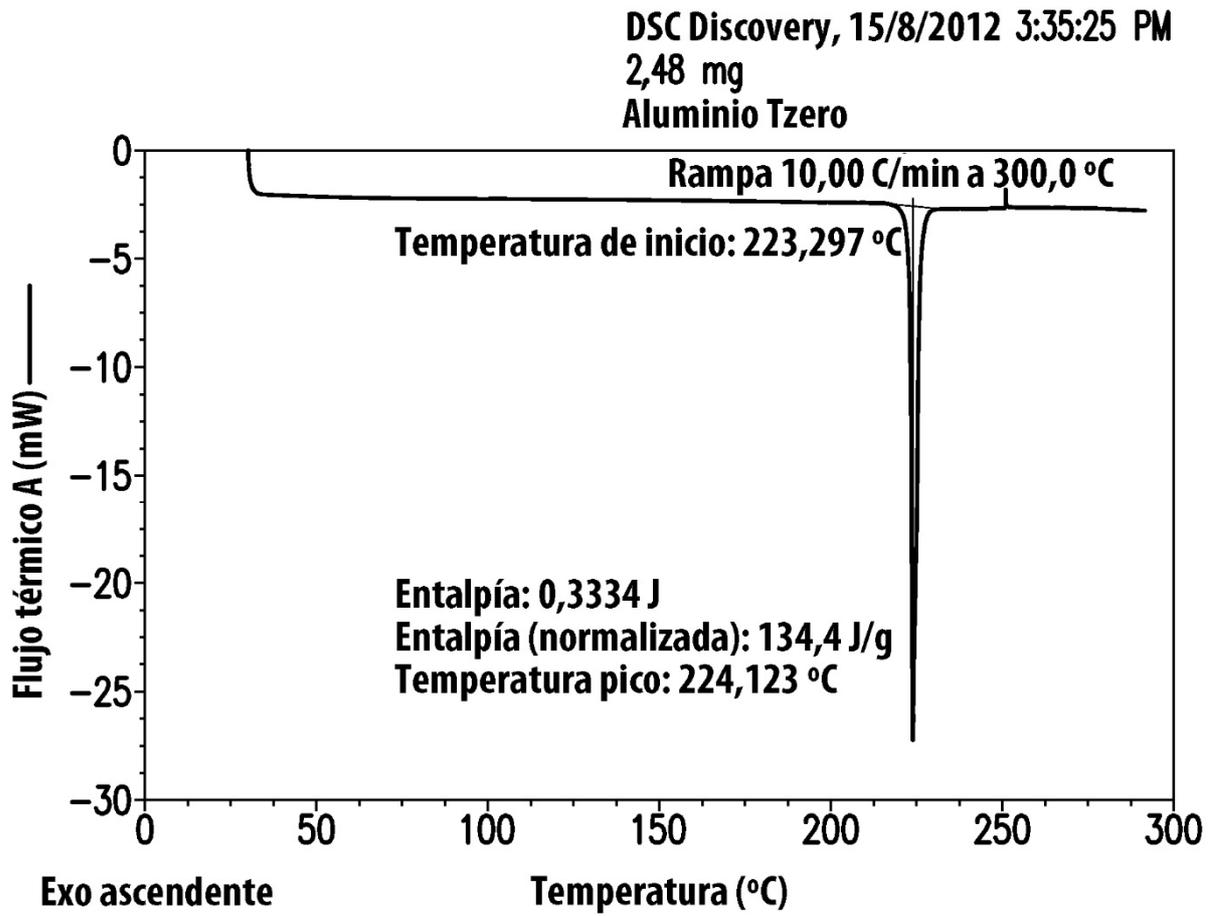
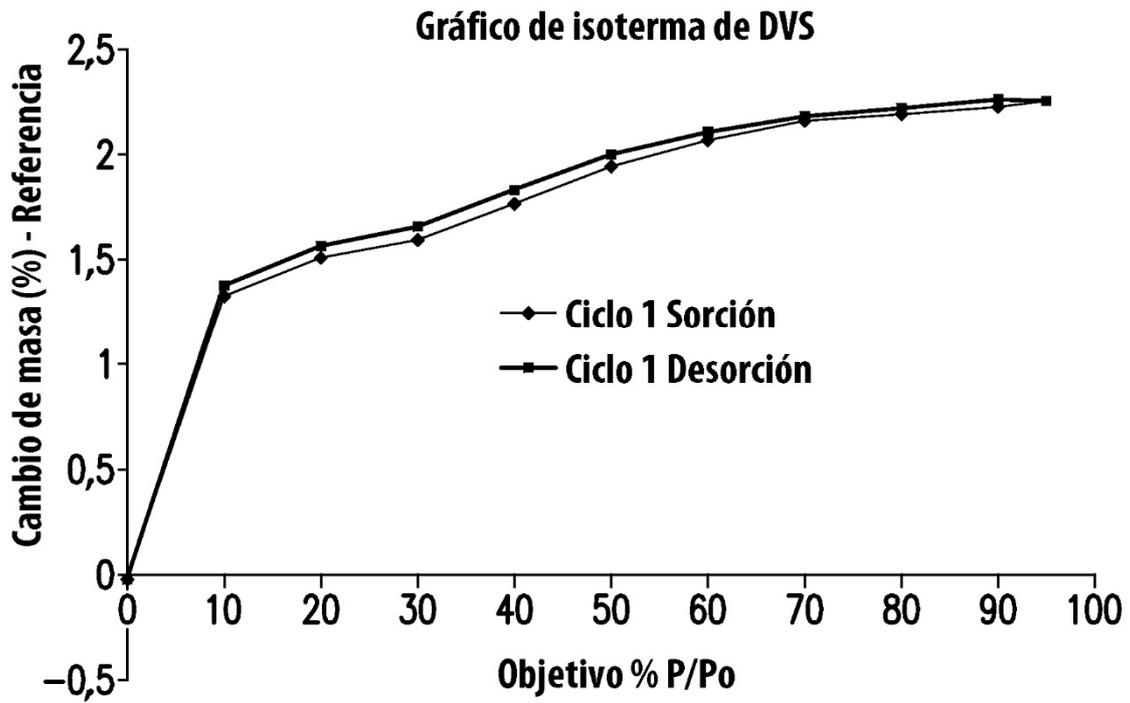


FIG. 5

Fecha: 19 de septiembre de 2012  
Hora: 10:29 a. m.

Temp: 25,0 °C  
Procedimiento: 0-95-0 DMDT 0.01.sao  
PRef: 5.0745



**FIG. 6**



Parámetros de datos actuales

EXPNO 10  
 PROCNO 1  
 F5 - Parámetros de adquisición  
 Fecha 20120904  
 Hora 9.30  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG ug30  
 TD 65536  
 DISOLVENTE DMSO  
 NS 32  
 DS 2

SWH 6186.119 He  
 FIDRES 0.094423 He  
 AQ 5.2953587 s  
 RG 25.4  
 DW 80.800 us  
 DE 6.50 us  
 TE 297.5 K  
 D1 1.00000000 s  
 TDO 1

CANAL f1  
 NUC1 1H  
 P1 9.25 us  
 PL1 -3.00 dB  
 PL1W 30.32182693 W  
 SFO1 300.1418535 MHe  
 F5 - Parámetros de procesamiento  
 SI 32768  
 SF 300.1400003 MHe  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 He  
 GB 0  
 PC 1.00

PROTON DMSO D:\ \ ARD 22

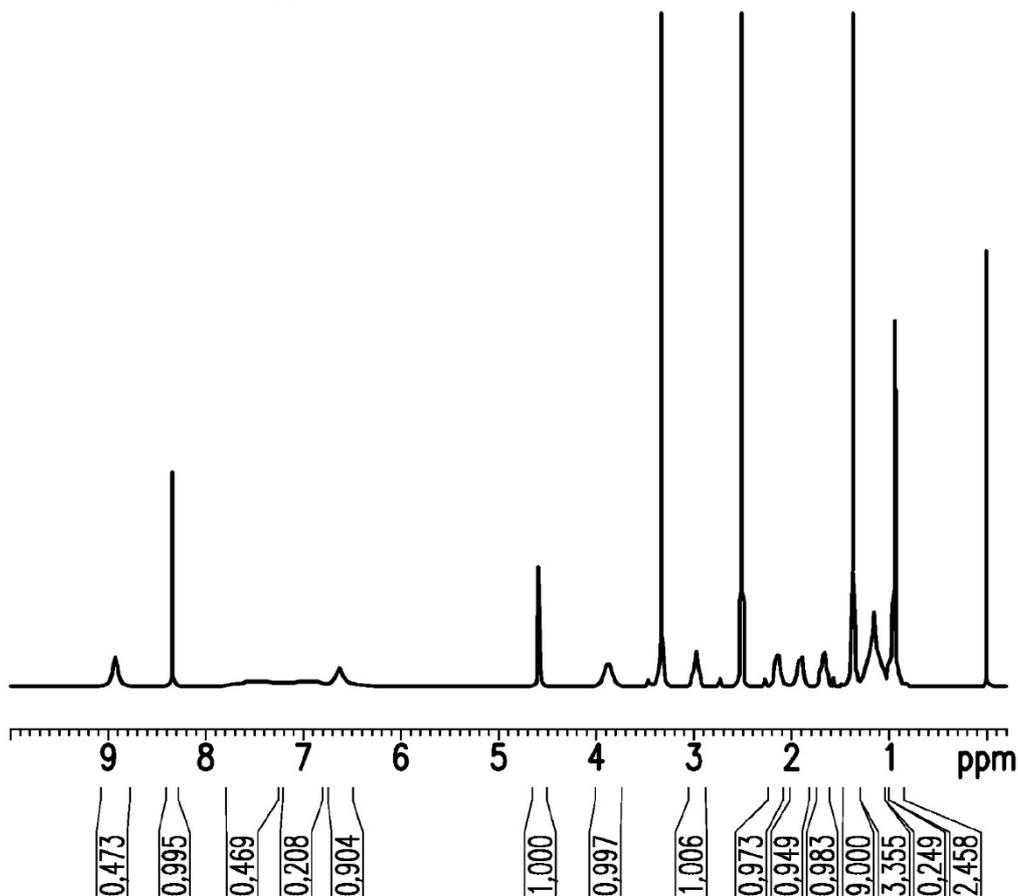
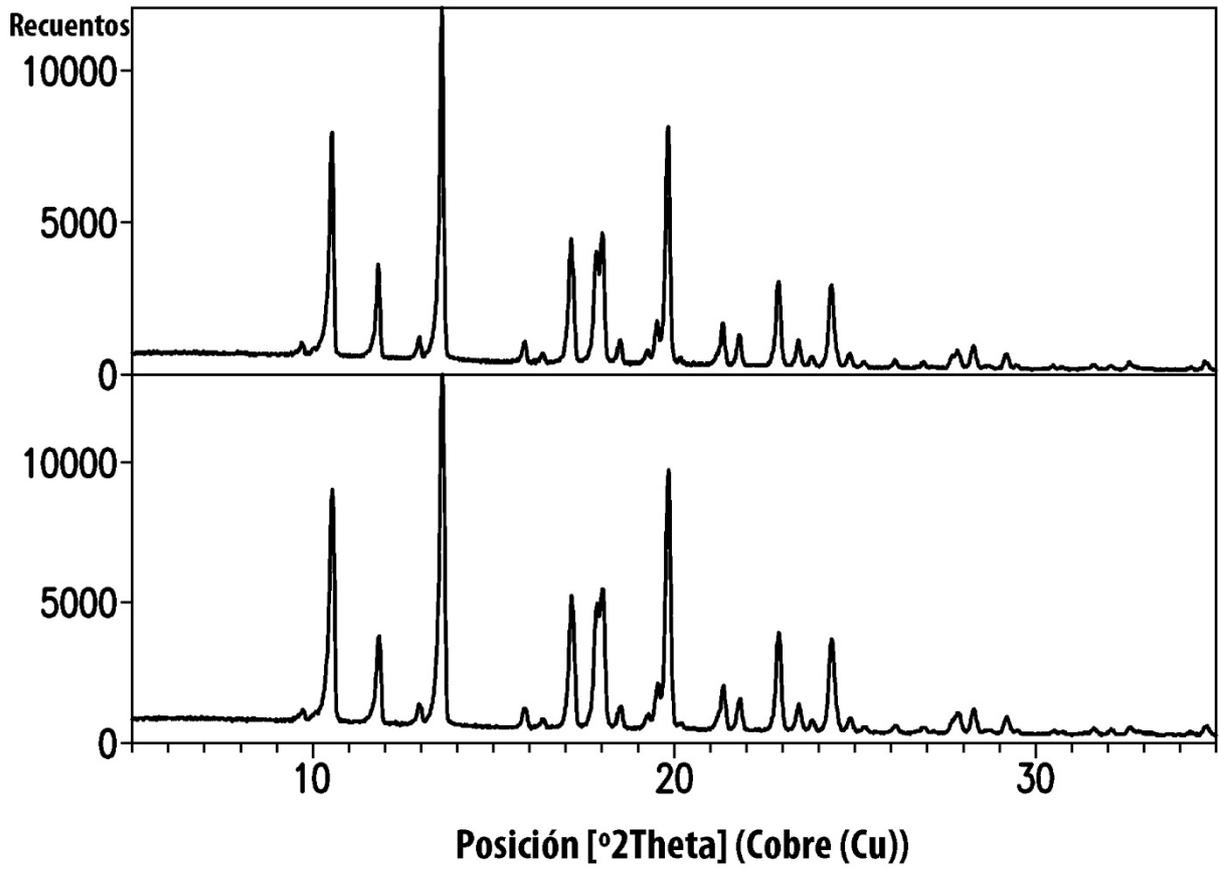


FIG. 7



**FIG. 8**

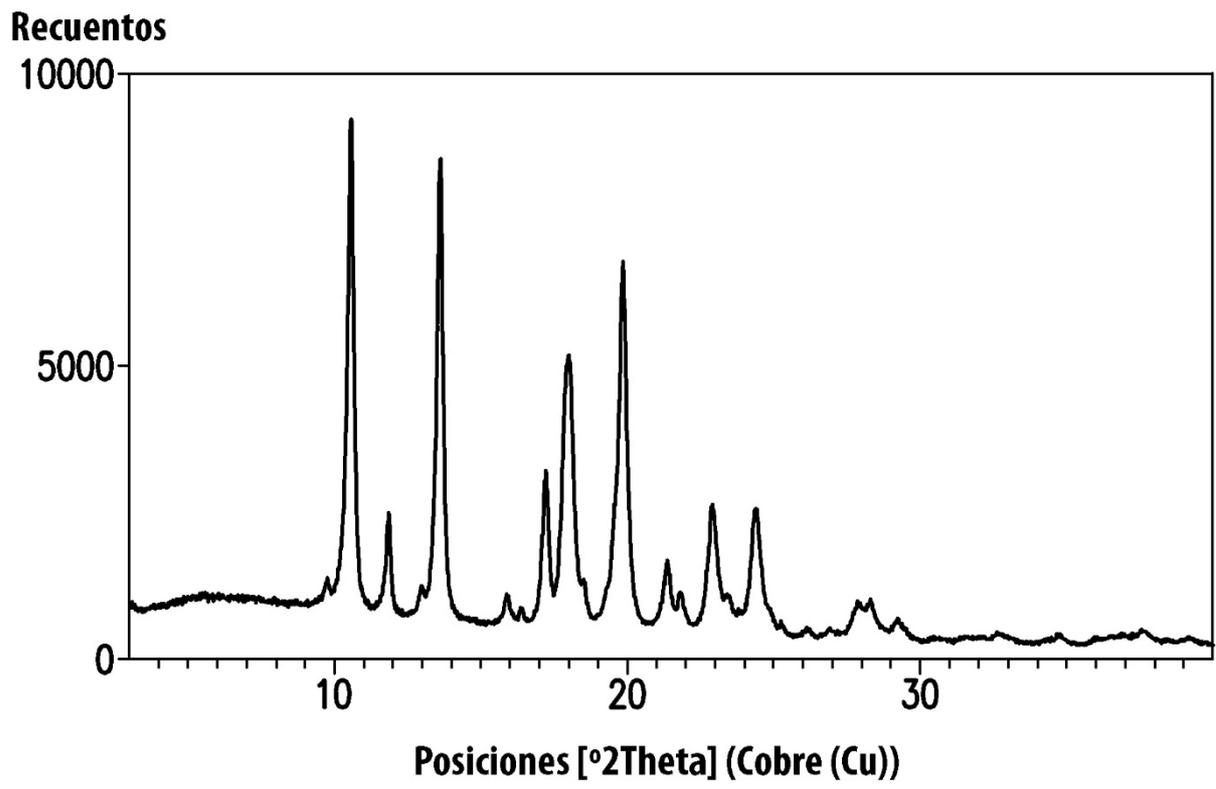


FIG. 9

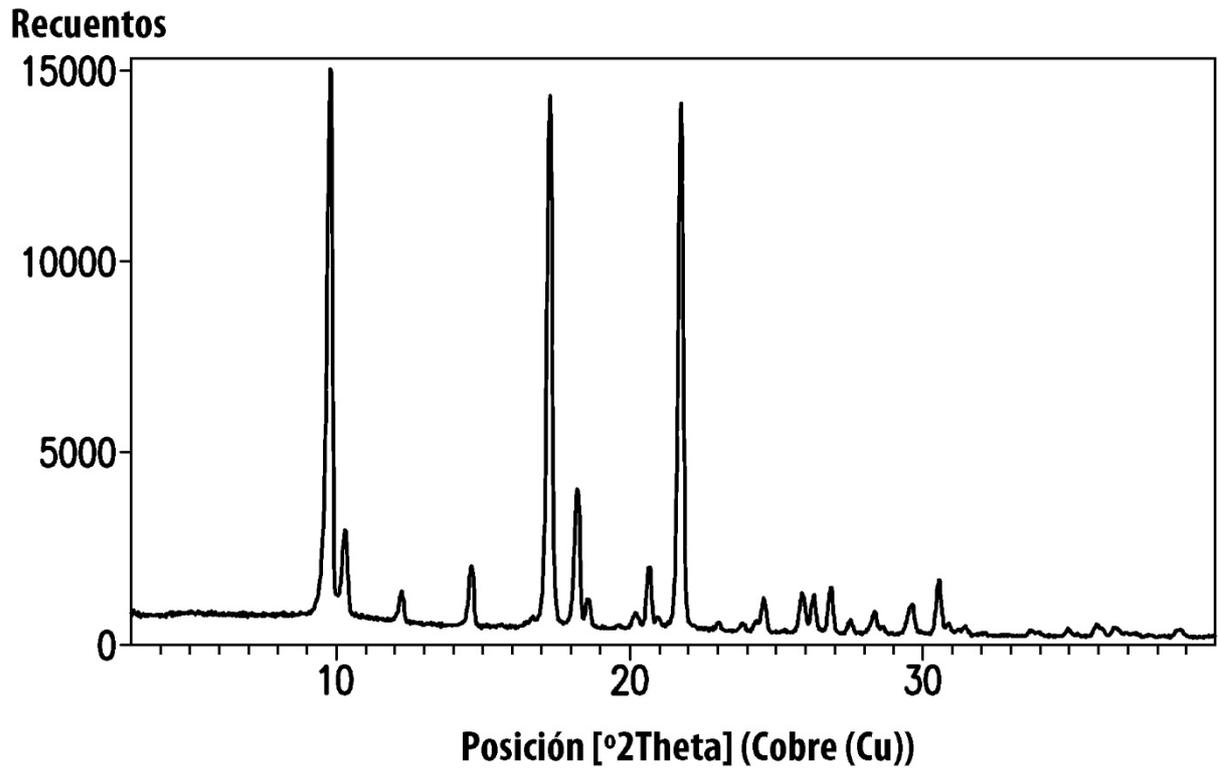


FIG. 10

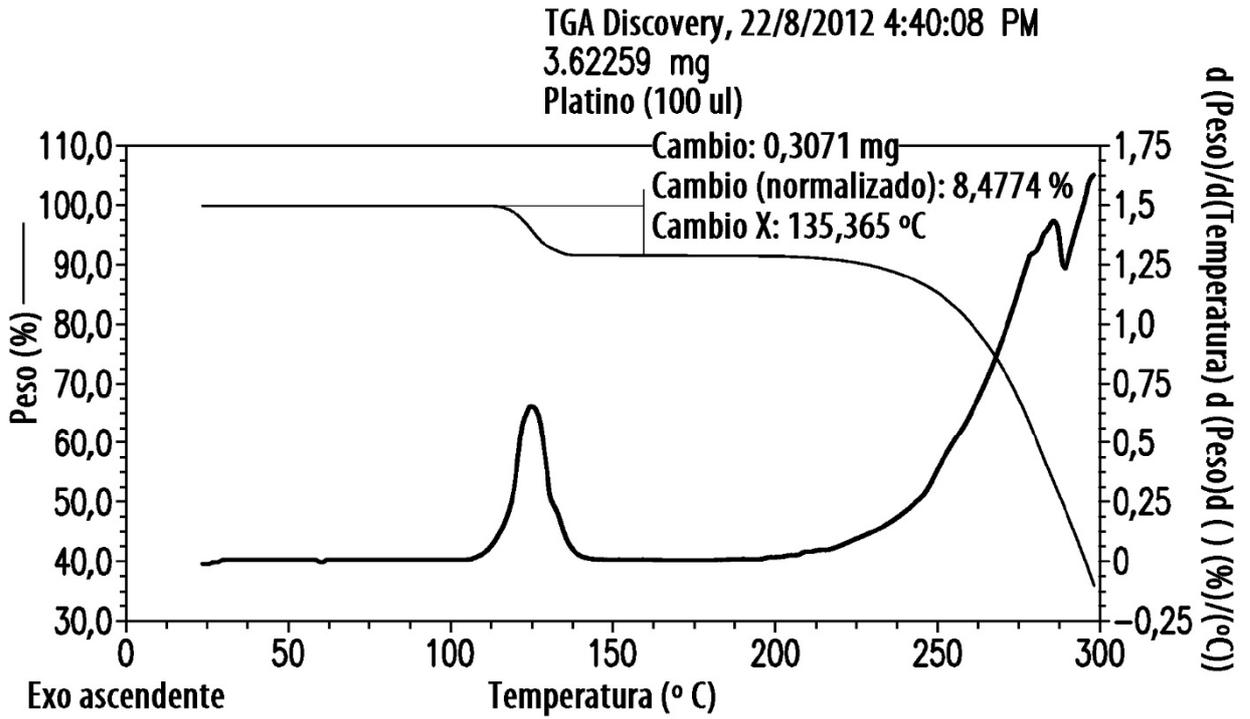


FIG. 11

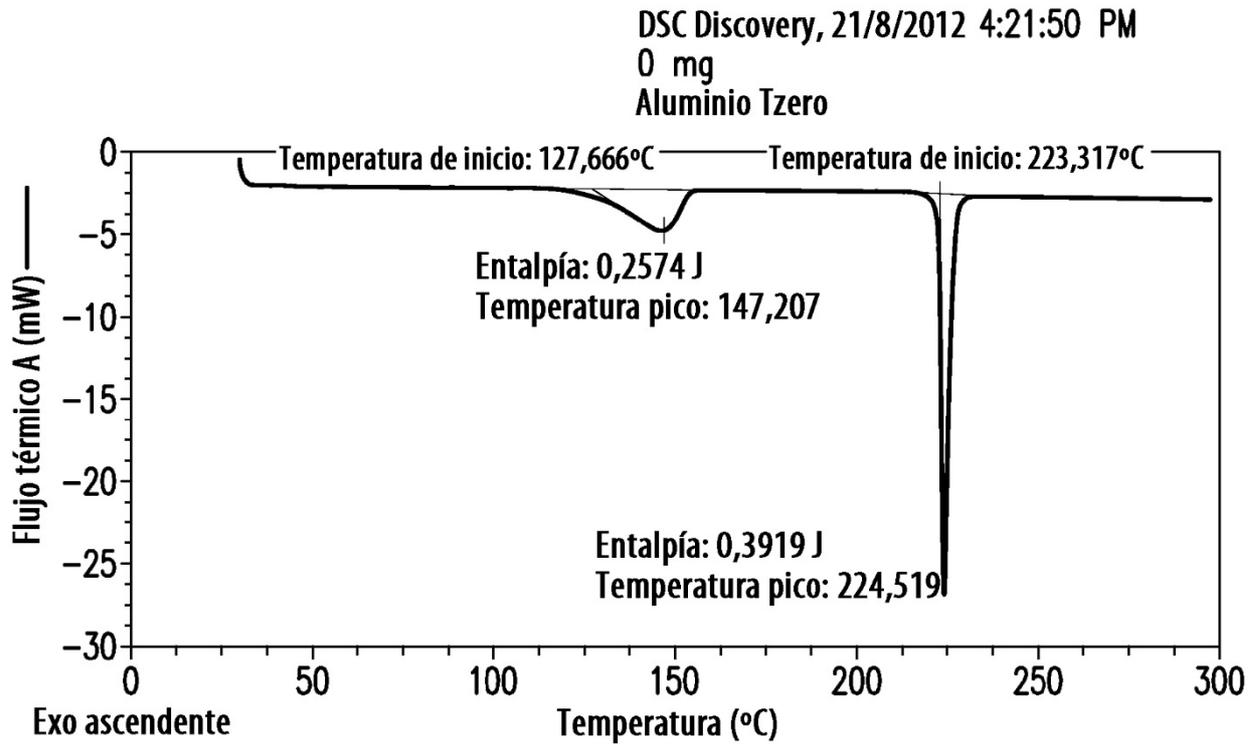


FIG. 12



Parámetros de datos actuales

NOMBRE EQ RT en Acetona  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1  
 F5 - Parámetros de adquisición  
 Fecha 20120904  
 Hora 9.30  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG ug30  
 TD 65536  
 DISOLVENTE DMSO  
 NS 32  
 DS 2

SWH 6186.119 He  
 FIDRES 0.094423 He  
 AQ 5.2953587 s  
 RG 25.4  
 DW 80.800 us  
 DE 6.50 us  
 TE 297.5 K  
 D1 1.00000000 s  
 TDO 1

CANAL f1

NUC1 1H  
 P1 9.25 us  
 PL1 -3.00 dB  
 PL1W 30.32182693 W  
 SFO1 300.1418535 MHe  
 F5 - Parámetros de procesamiento  
 SI 32768  
 SF 300.1400003 MHe  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 He  
 GB 0  
 PC 1.00

NOMBRE EQ RT en Acetona  
 PROTON DMSO D:\\ ARD 23

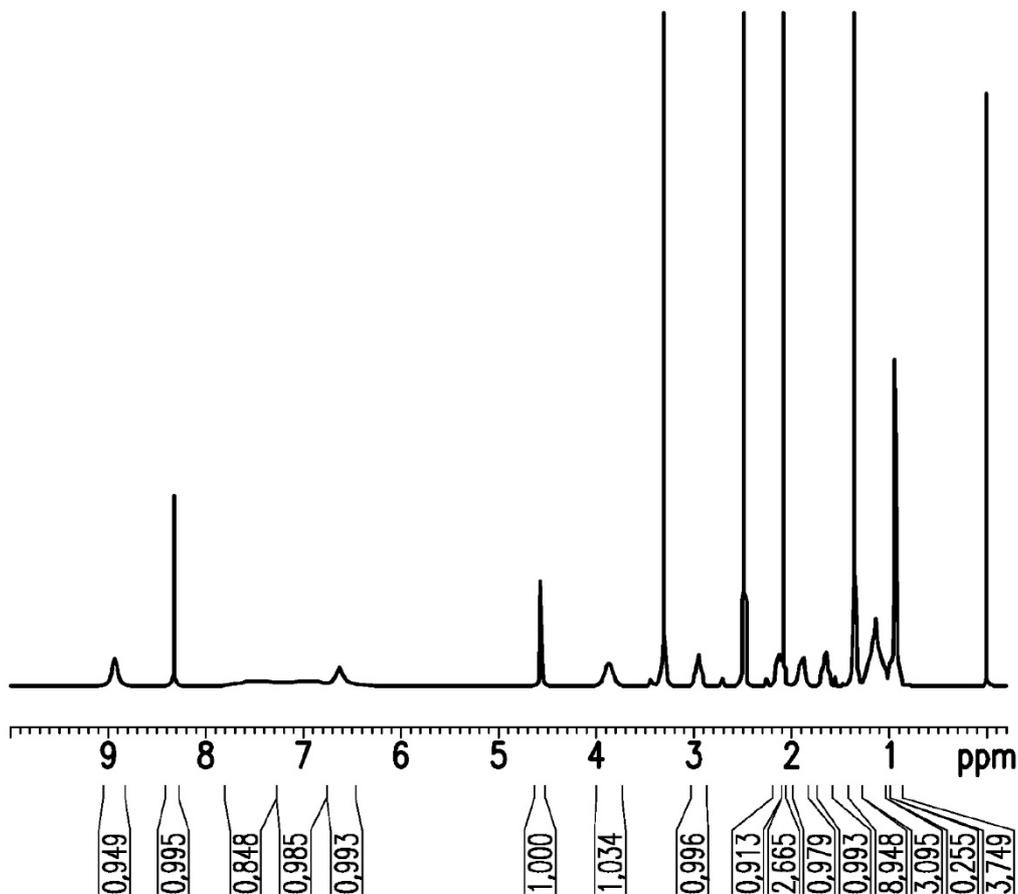


FIG. 13

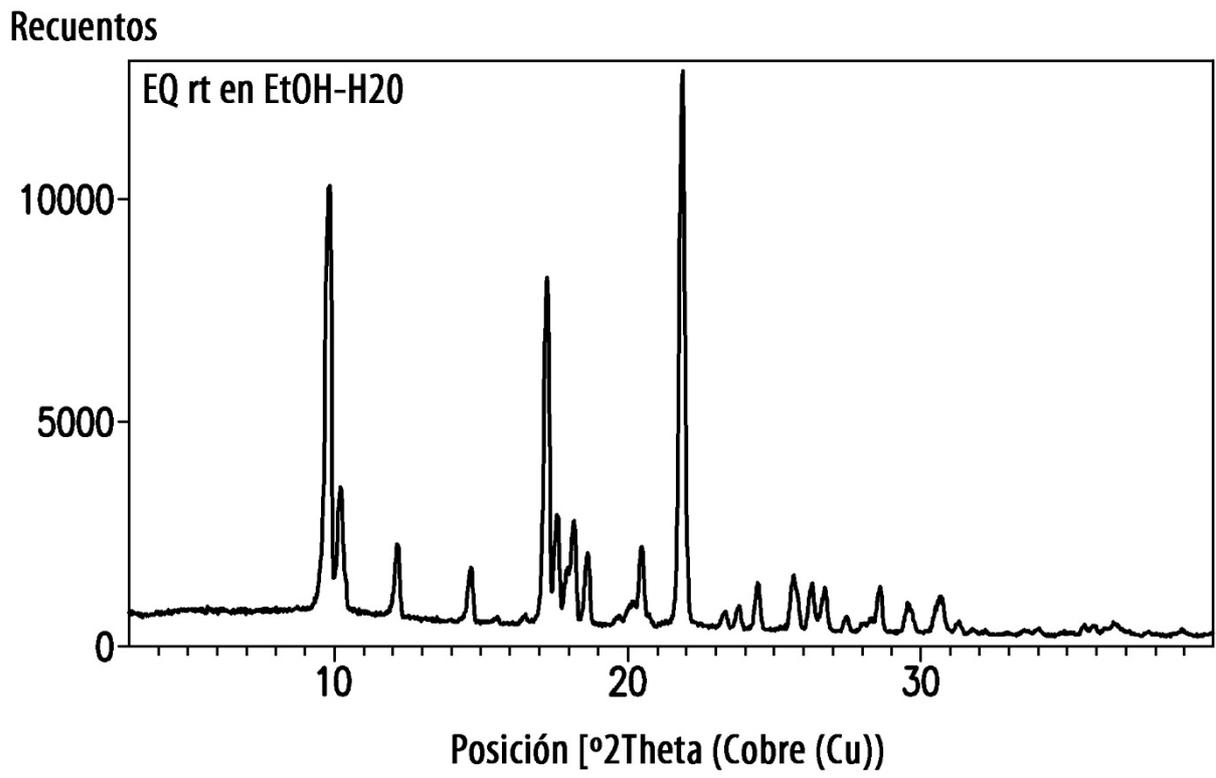


FIG. 14

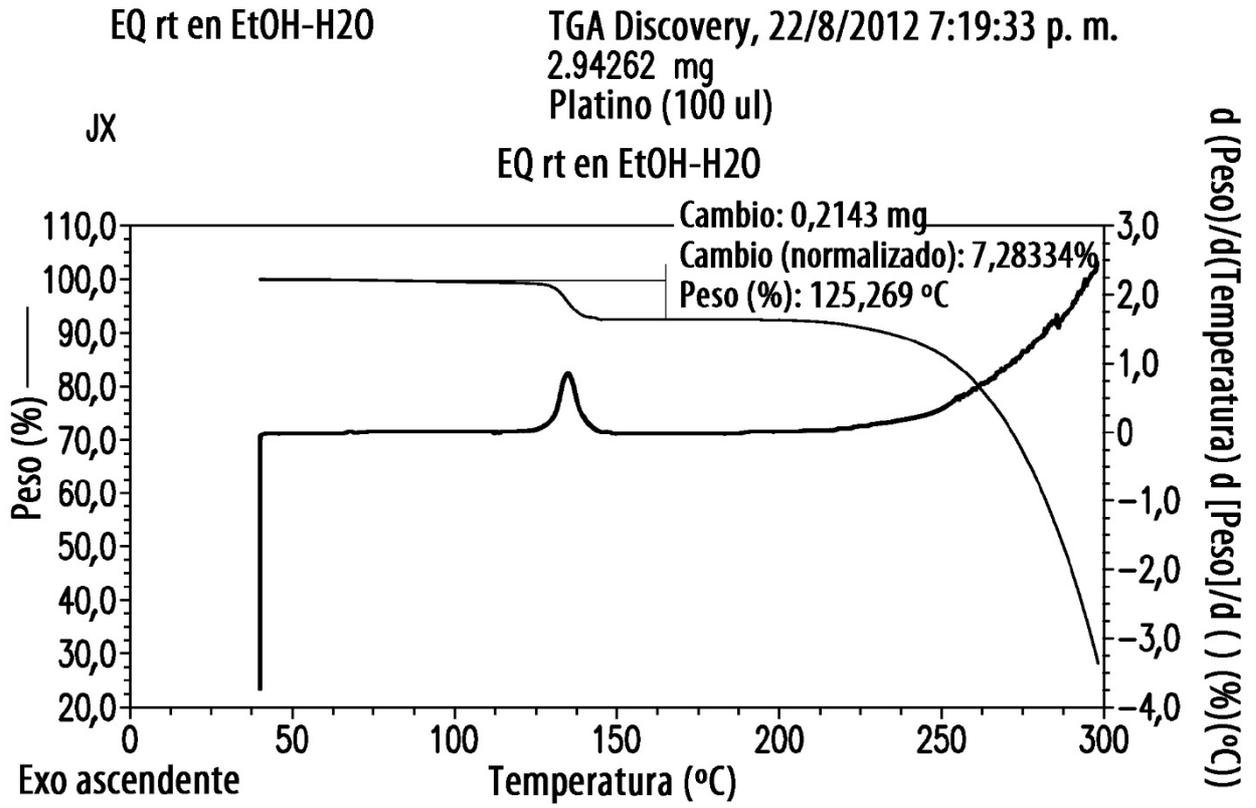


FIG. 15

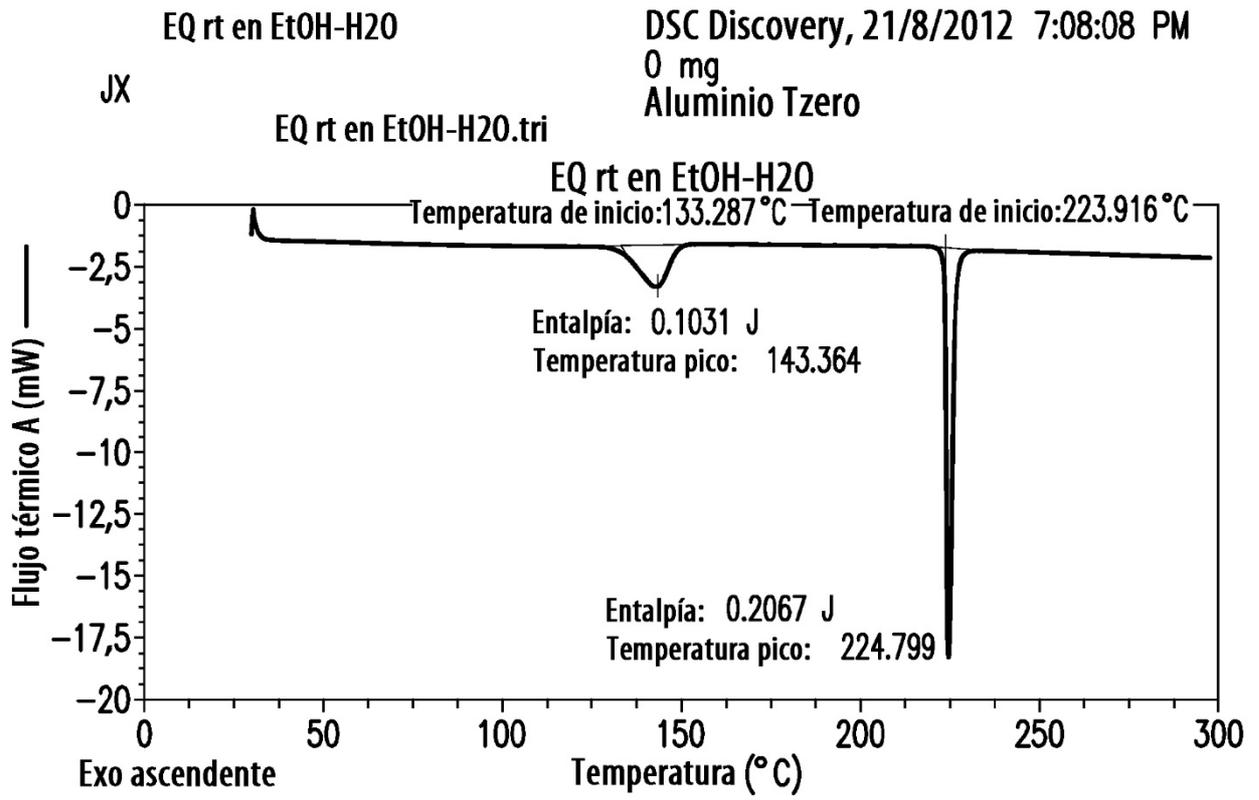


FIG. 16



Parámetros de datos actuales

NOMBRE EQ rt en EtOH-H2O  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1  
 F5 - Parámetros de adquisición  
 Fecha 20120904  
 Hora 9.30  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG ug30  
 TD 65536  
 DISOLVENTE DMSO  
 NS 32  
 DS 2

SWH 6186.119 He  
 FIDRES 0.094423 He  
 AQ 5.2953587 s  
 RG 25.4  
 DW 80.800 us  
 DE 6.50 us  
 TE 297.5 K  
 D1 1.00000000 s  
 TDO 1

CANAL f1

NUC1 1H  
 P1 9.25 us  
 PL1 -3.00 dB  
 PL1W 30.32182693 W  
 SFO1 300.1418535 MHe  
 F5 - Parámetros de procesamiento  
 SI 32768  
 SF 300.1400003 MHe  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 He  
 GB 0  
 PC 1.00

EQ RT en EtOH-H2O  
 PROTON DMSO D:\ \ ARD 14

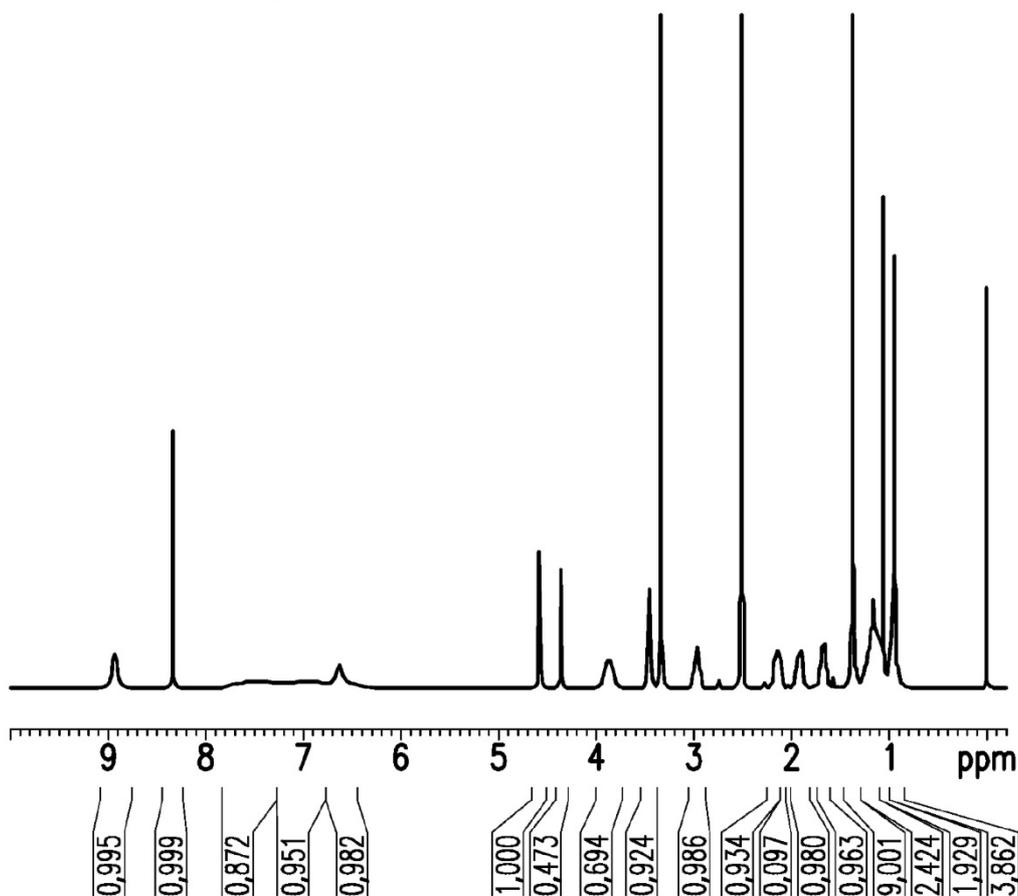
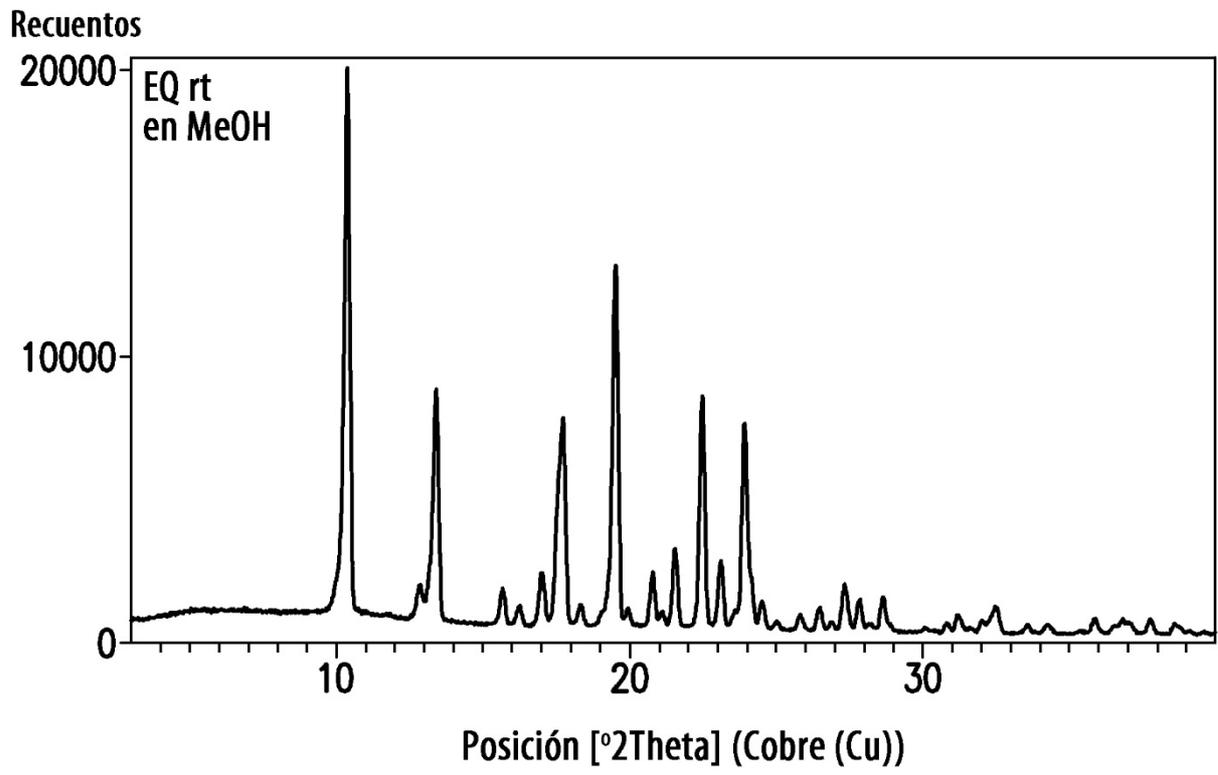


FIG. 17



**FIG. 18**

TGA Discovery, 22/8/2012 7:59:03 PM  
9.6555 mg  
Platino (100 ul)

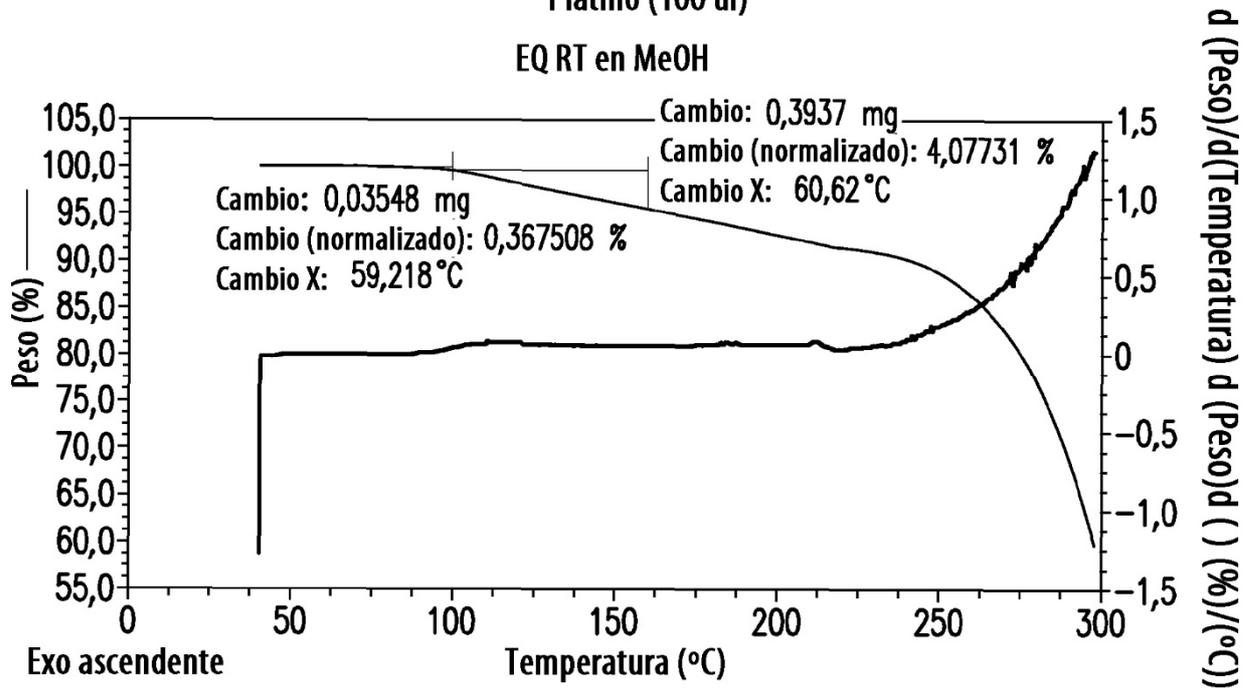


FIG. 19

DSC Discovery, 9/11/2012 1:48:28 PM  
0 mg  
Aluminio Tzero

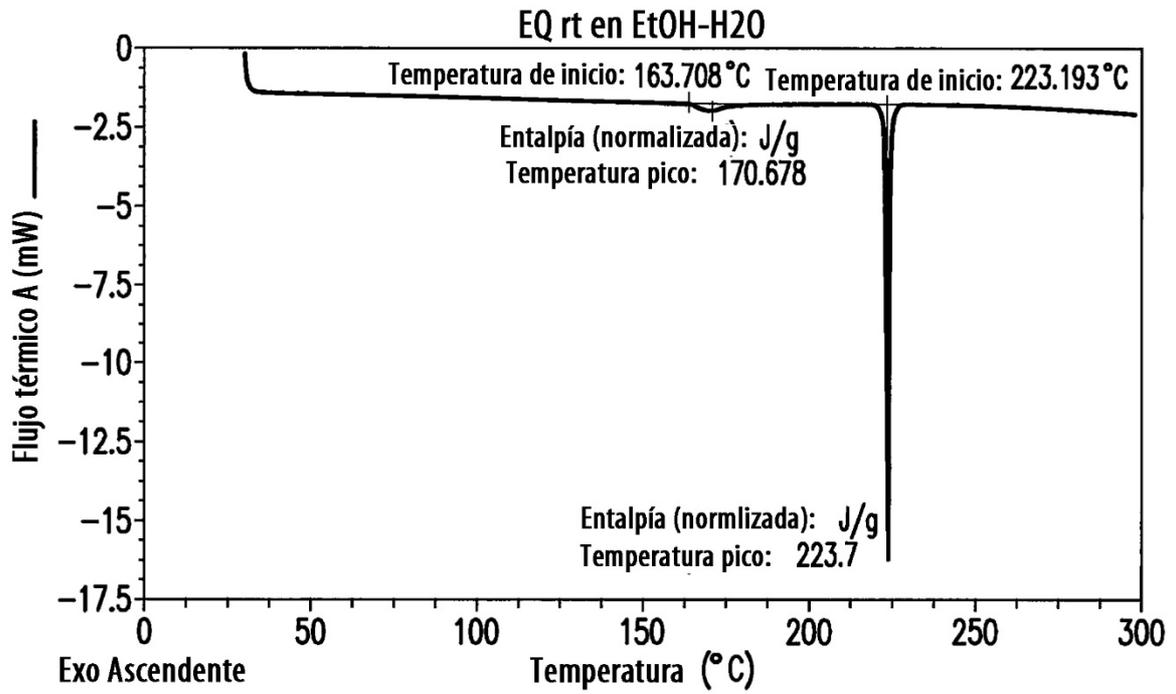


FIG. 20



Parámetros de datos actuales

NOMBRE EQ RT en MeOH  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1  
 F5 - Parámetros de adquisición  
 Fecha 20120904  
 Hora 9.30  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG ug30  
 TD 65536  
 DISOLVENTE DMSO  
 NS 32  
 DS 2

SWH 6186.119 He  
 FIDRES 0.094423 He  
 AQ 5.2953587 s  
 RG 25.4  
 DW 80.800 us  
 DE 6.50 us  
 TE 297.5 K  
 D1 1.00000000 s  
 TDO 1

CANAL f1  
 NUC1 1H  
 P1 9.25 us  
 PL1 -3.00 dB  
 PL1W 30.32182693 W  
 SFO1 300.1418535 MHe  
 F5 - Parámetros de procesamiento  
 SI 32768  
 SF 300.1400003 MHe  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 He  
 GB 0  
 PC 1.00

EQ RT en MeOH  
 PROTON DMSO D:\\ ARD 25

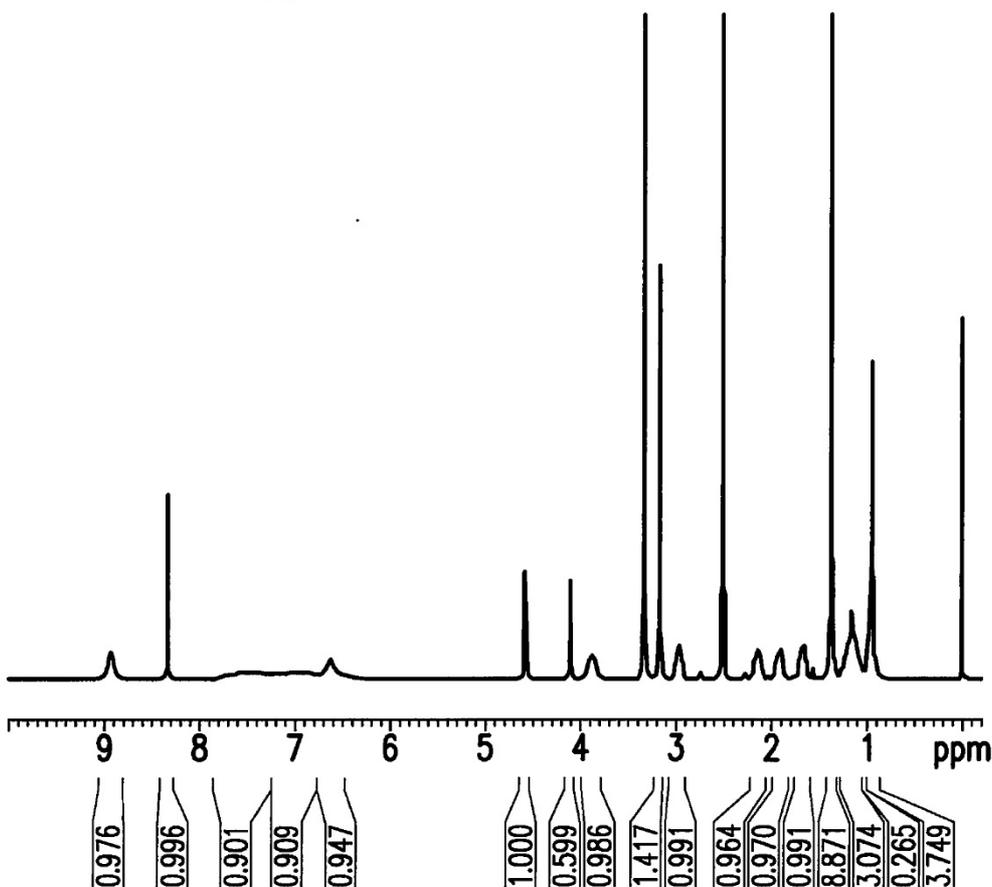


FIG. 21

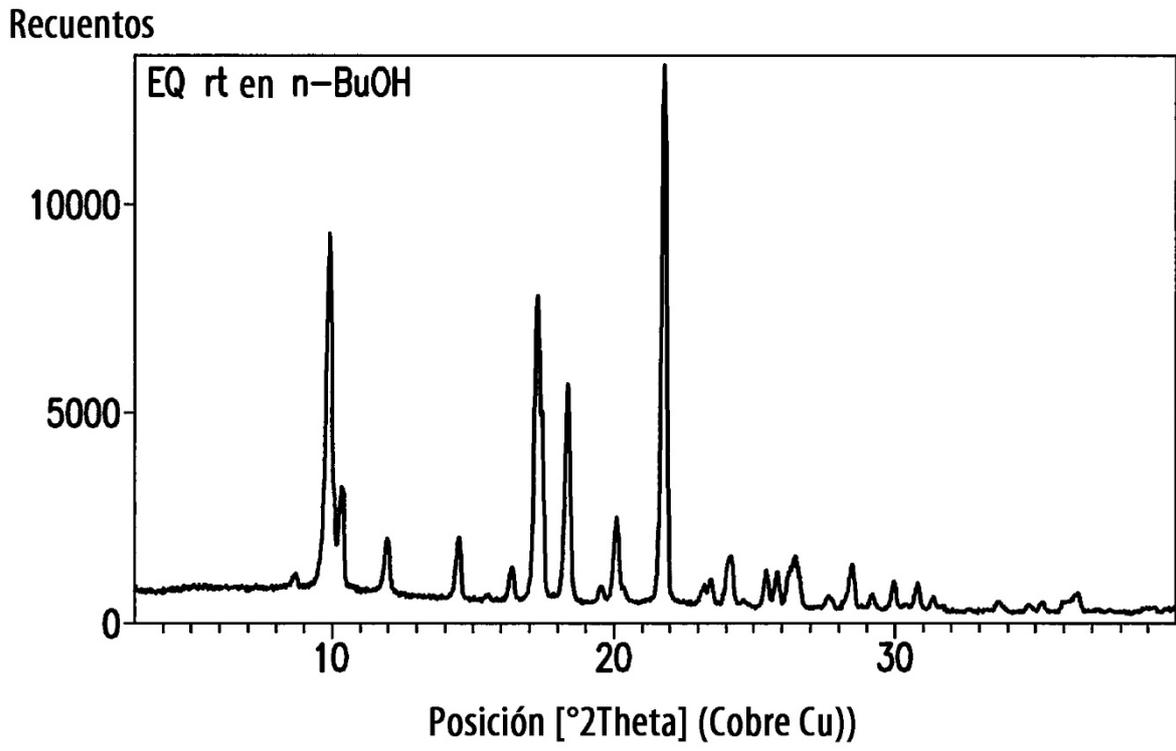
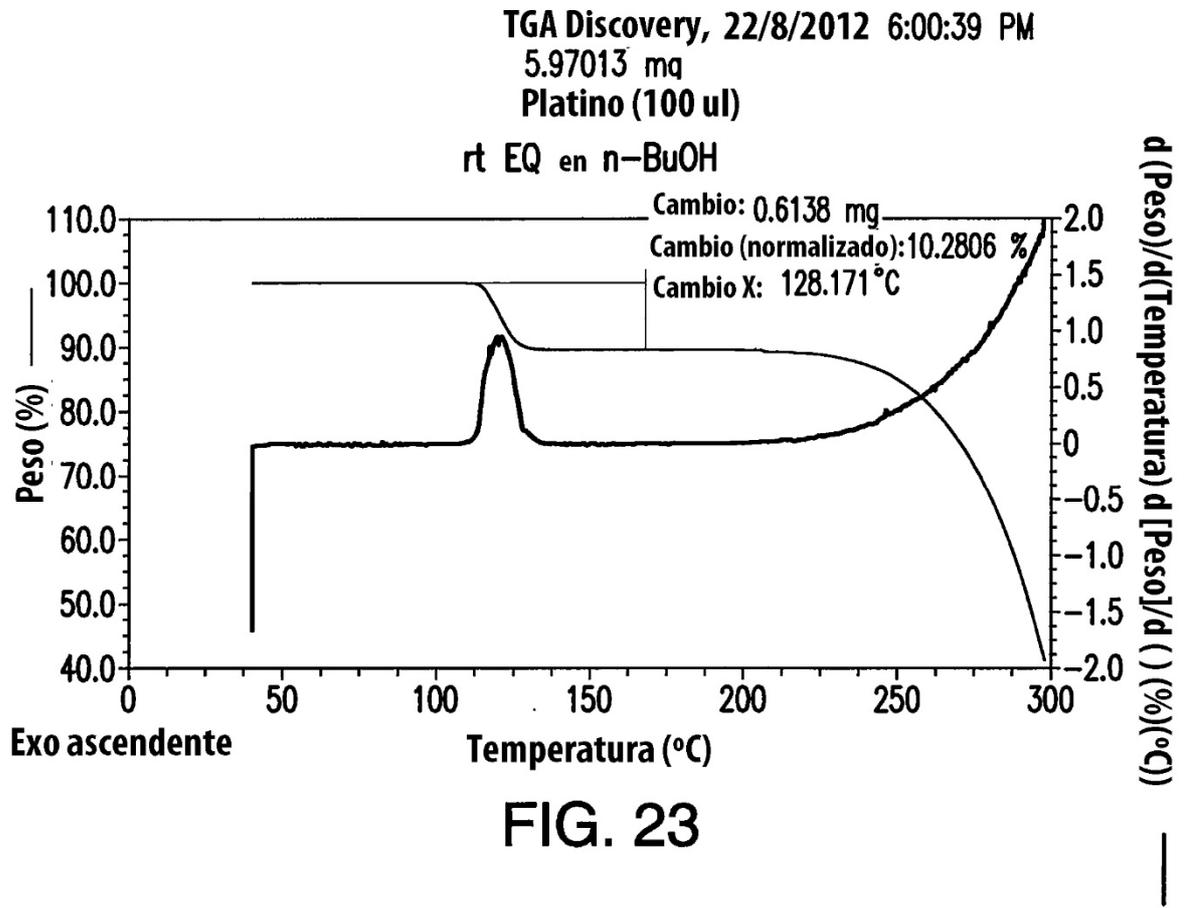


FIG. 22



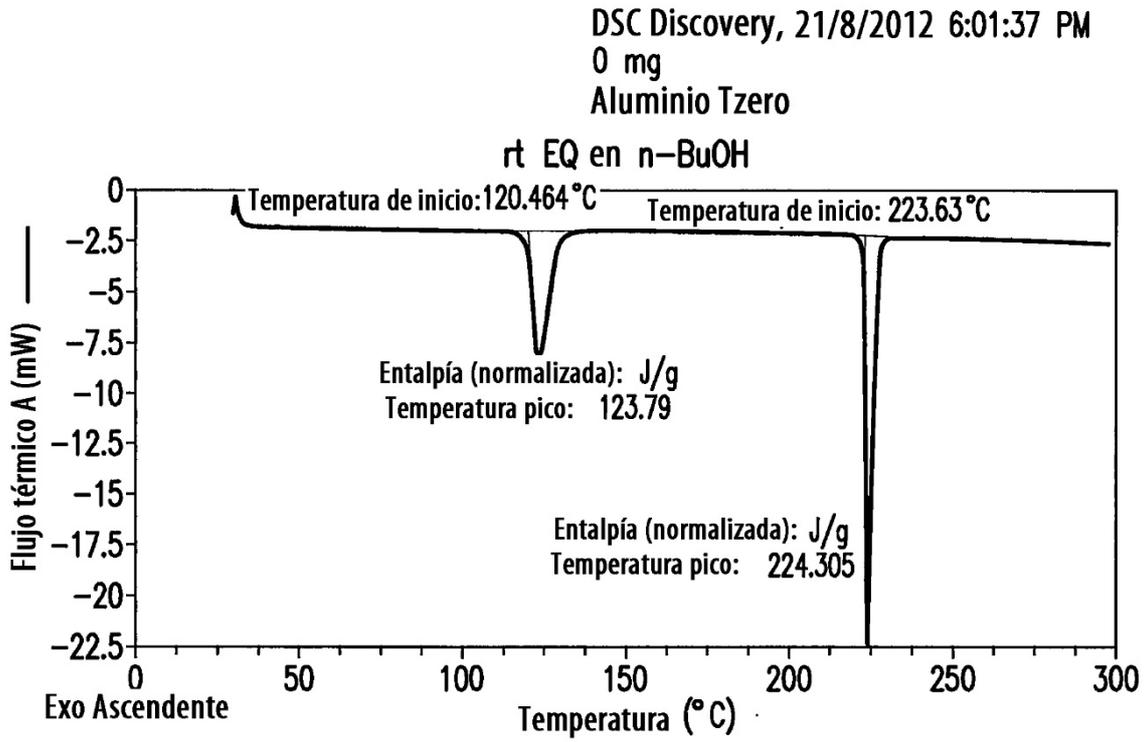


FIG. 24



Parámetros de datos actuales

NOMBRE EQ RT en n-BuOH  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1  
 F5 - Parámetros de adquisición  
 Fecha 20120904  
 Hora 9.30  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG ug30  
 TD 65536  
 DISOLVENTE DMSO  
 NS 32  
 DS 2

SWH 6186.119 He  
 FIDRES 0.094423 He  
 AQ 5.2953587 s  
 RG 25.4  
 DW 80.800 us  
 DE 6.50 us  
 TE 297.5 K  
 D1 1.00000000 s  
 TDO 1

CANAL f1  
 NUC1 1H  
 P1 9.25 us  
 PL1 -3.00 dB  
 PL1W 30.32182693 W  
 SFO1 300.1418535 MHe  
 F5 - Parámetros de procesamiento  
 SI 32768  
 SF 300.1400003 MHe  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 He  
 GB 0  
 PC 1.00

EQ RT en n-BuOH  
 PROTON DMSO D:\\ ARD 26

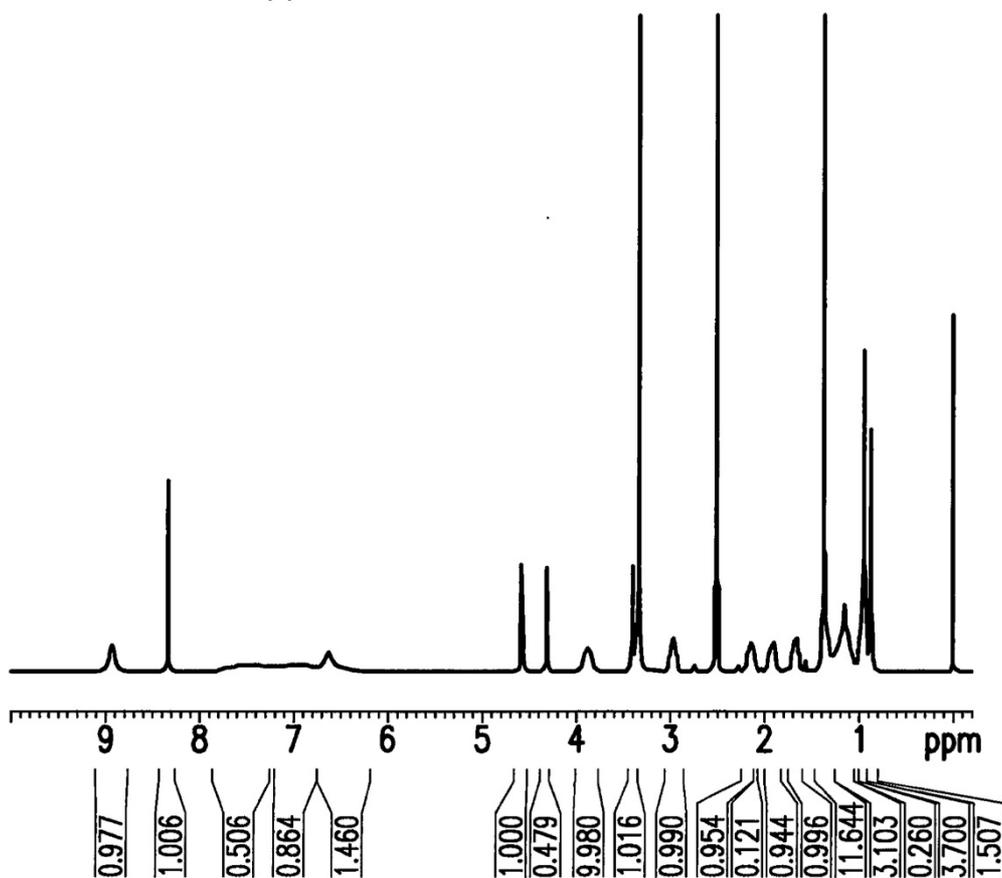


FIG. 25

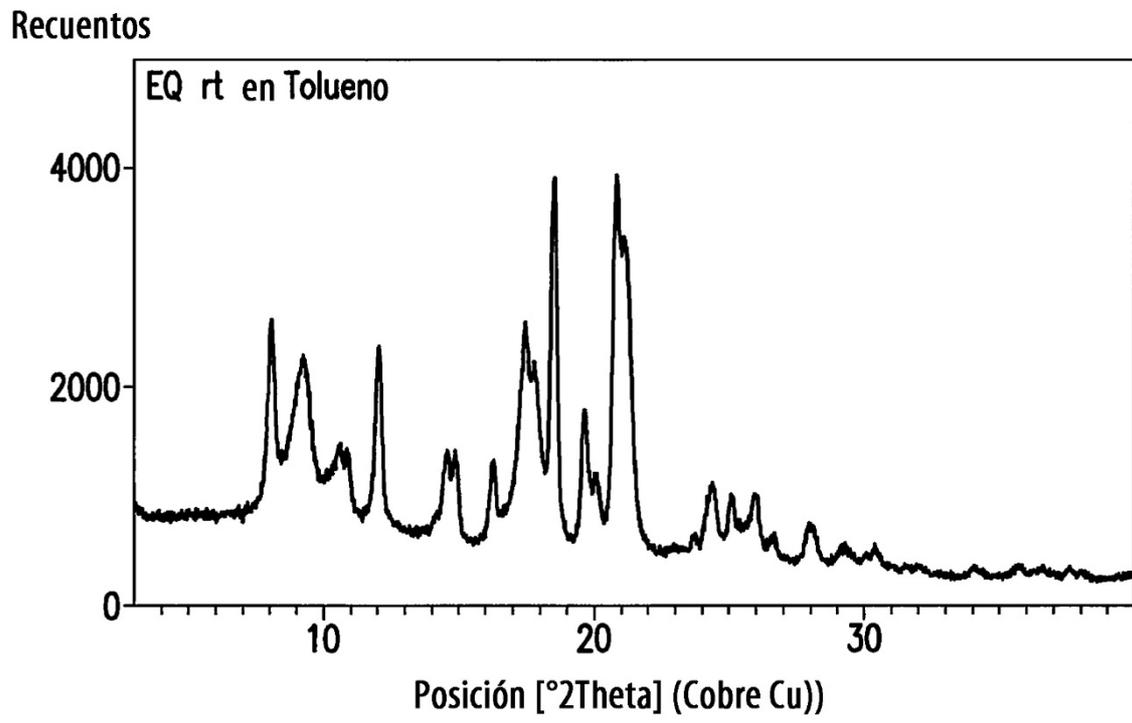


FIG. 26

TGA Discovery, 22/8/2012 11:16:06 PM

1.45088 mg

Platino (100 ul)

rt EQ en Tolueno

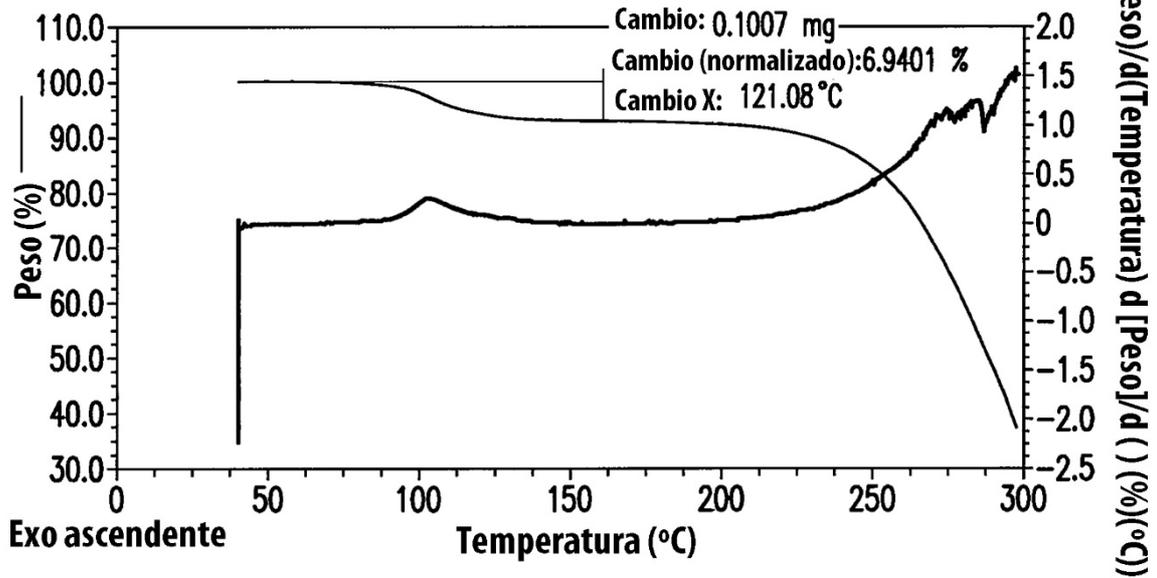


FIG. 27

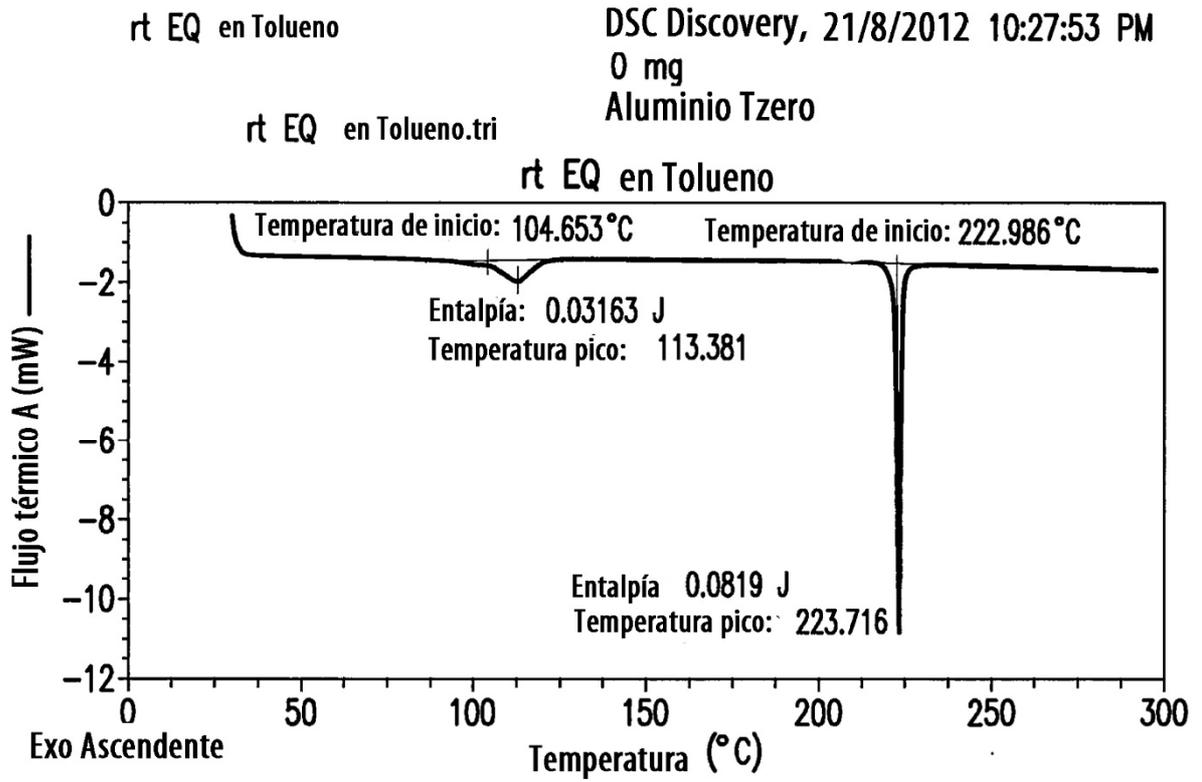


FIG. 28



Parámetros de datos actuales

NOMBRE EQ RT en Tolueno  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1  
 F5 - Parámetros de adquisición  
 Fecha 20120904  
 Hora 9.30  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG ug30  
 TD 65536  
 DISOLVENTE DMSO  
 NS 32  
 DS 2

SWH 6186.119 He  
 FIDRES 0.094423 He  
 AQ 5.2953587 s  
 RG 25.4  
 DW 80.800 us  
 DE 6.50 us  
 TE 297.5 K  
 D1 1.00000000 s  
 TDO 1

CANAL f1

NUC1 1H  
 P1 9.25 us  
 PL1 -3.00 dB  
 PL1W 30.32182693 W  
 SFO1 300.1418535 MHe  
 F5 - Parámetros de procesamiento  
 SI 32768  
 SF 300.1400003 MHe  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 He  
 GB 0  
 PC 1.00

EQ RT en Tolueno  
 PROTON DMSO D:\\ ARD 27

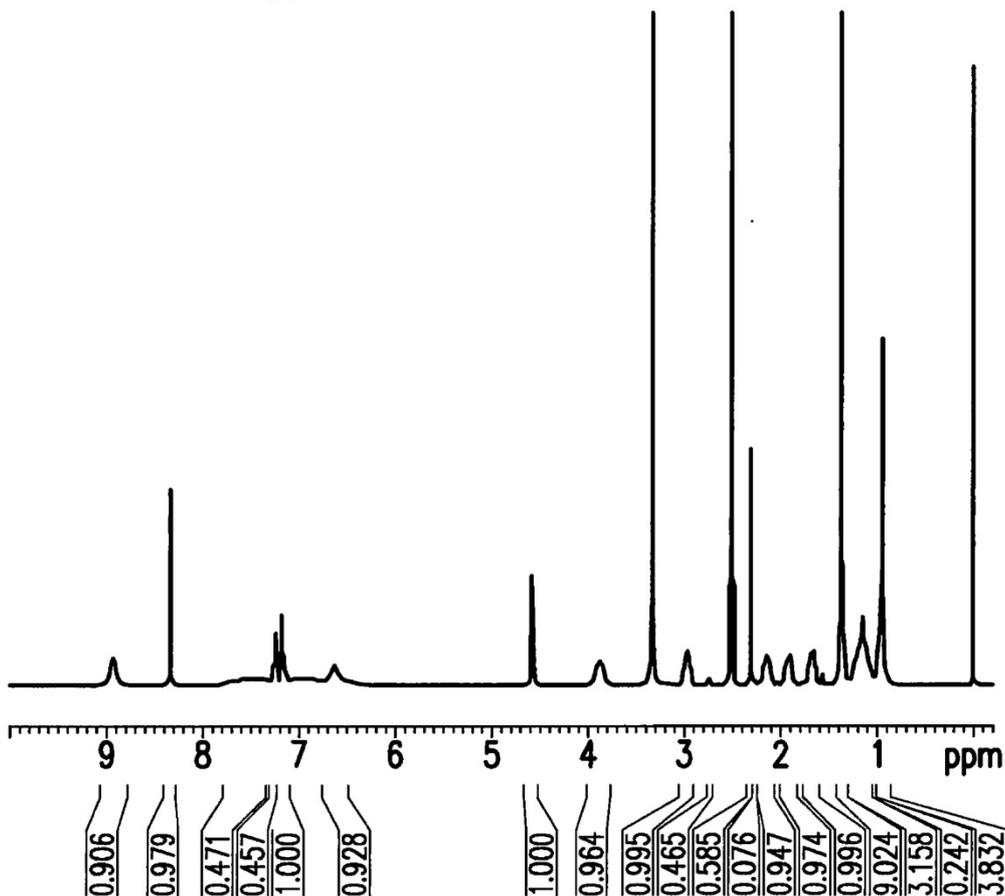


FIG. 29

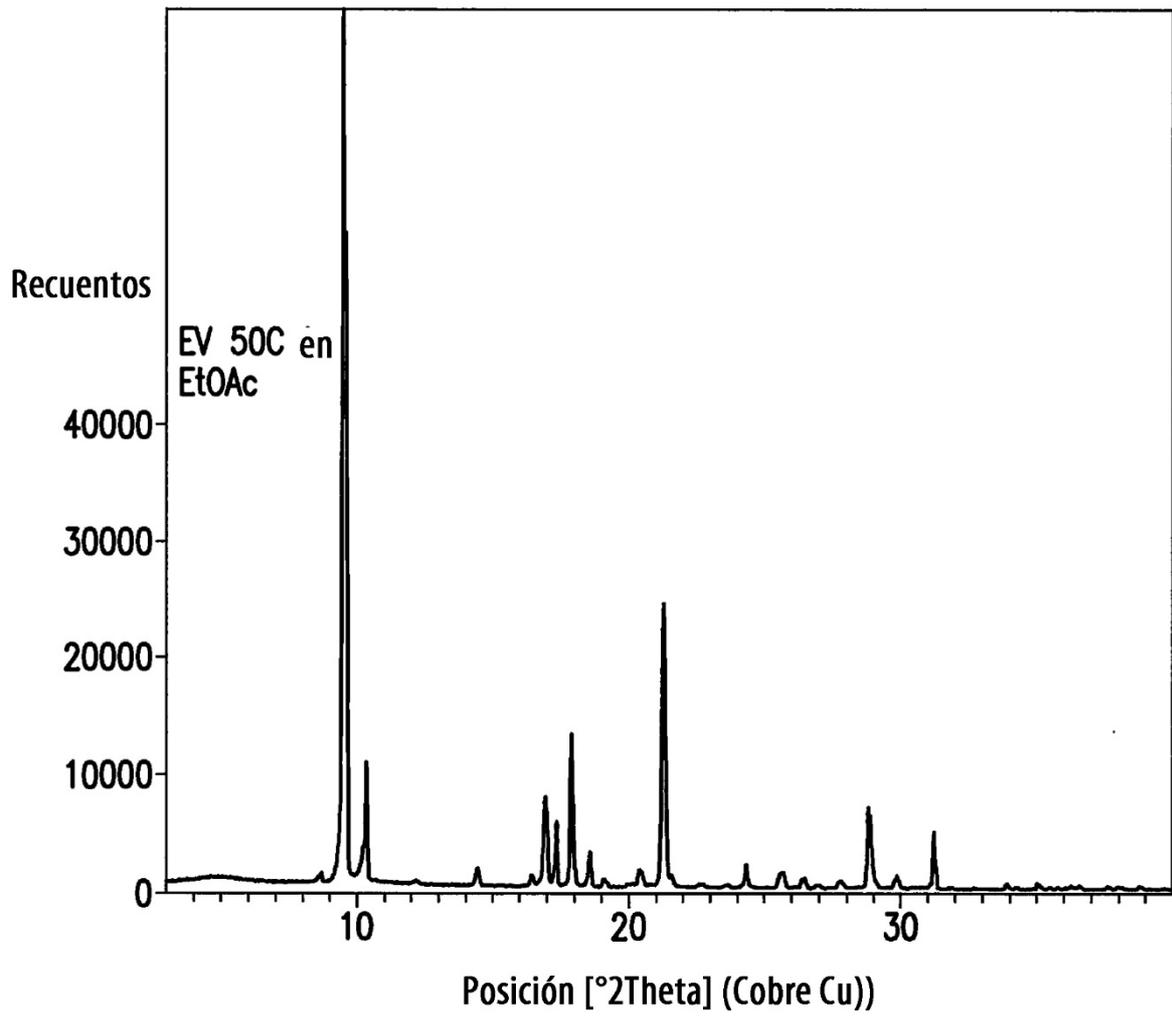


FIG. 30

rt EQ en EtOAc

TGA Discovery, 22/8/2012 9:17:56 PM

2.49273 mg

rt EQ en EtOAc.tri

Platino (100 ul)

rt EQ en EtOAc

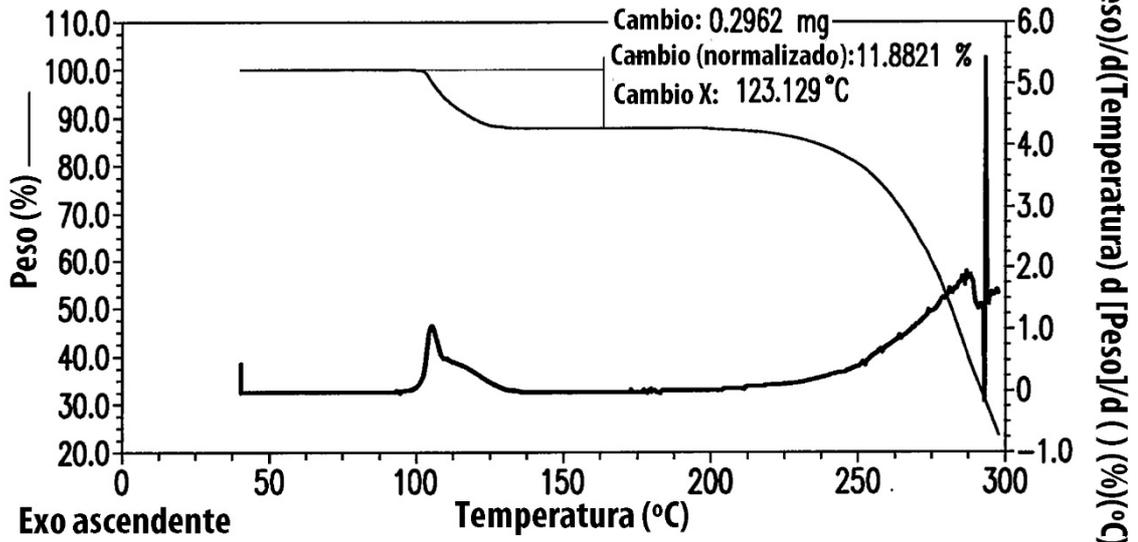


FIG. 31

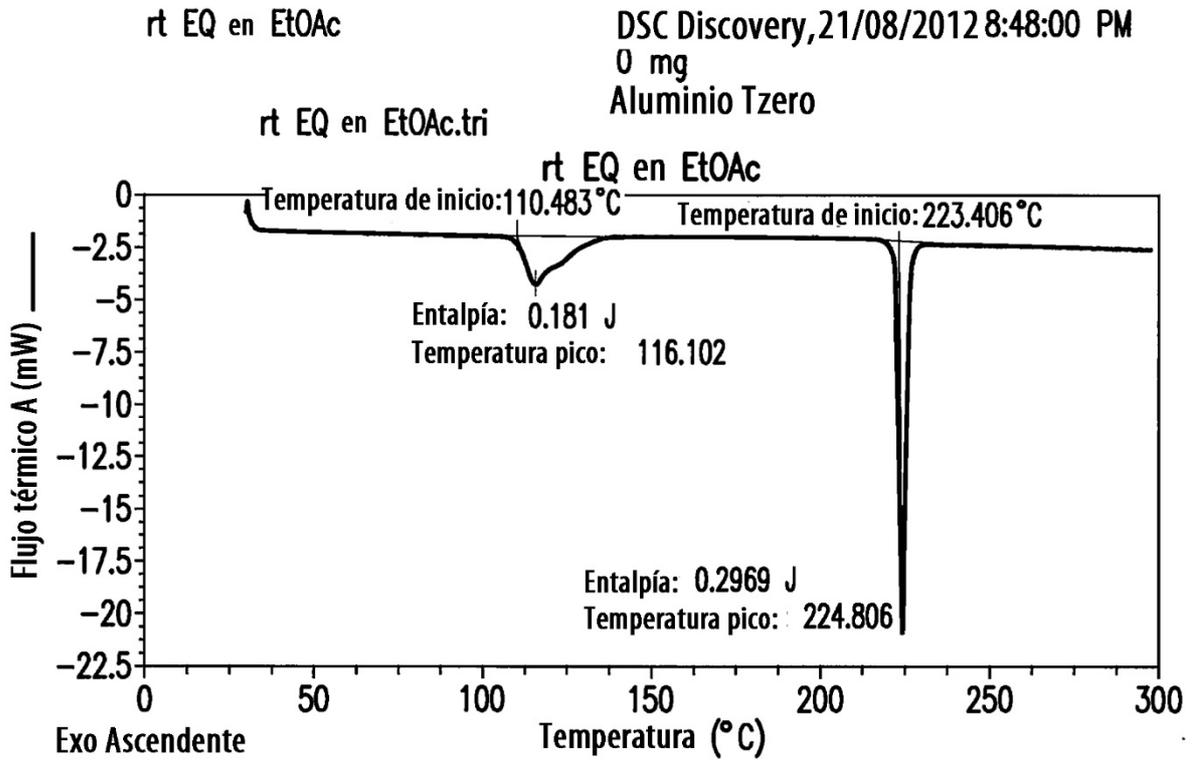


FIG. 32



Parámetros de datos actuales

NOMBRE EV 50C en EtOAc  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1  
 F5 - Parámetros de adquisición  
 Fecha 20120904  
 Hora 9.30  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG ug30  
 TD 65536  
 DISOLVENTE DMSO  
 NS 32  
 DS 2

SWH 6186.119 He  
 FIDRES 0.094423 He  
 AQ 5.2953587 s  
 RG 25.4  
 DW 80.800 us  
 DE 6.50 us  
 TE 297.5 K  
 D1 1.00000000 s  
 TDO 1

CANAL f1  
 NUC1 1H  
 P1 9.25 us  
 PL1 -3.00 dB  
 PL1W 30.32182693 W  
 SFO1 300.1418535 MHe  
 F5 - Parámetros de procesamiento  
 SI 32768  
 SF 300.1400003 MHe  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 He  
 GB 0  
 PC 1.00

EV 50C en EtOAc  
 PROTON DMSO D:\\ ARD 28

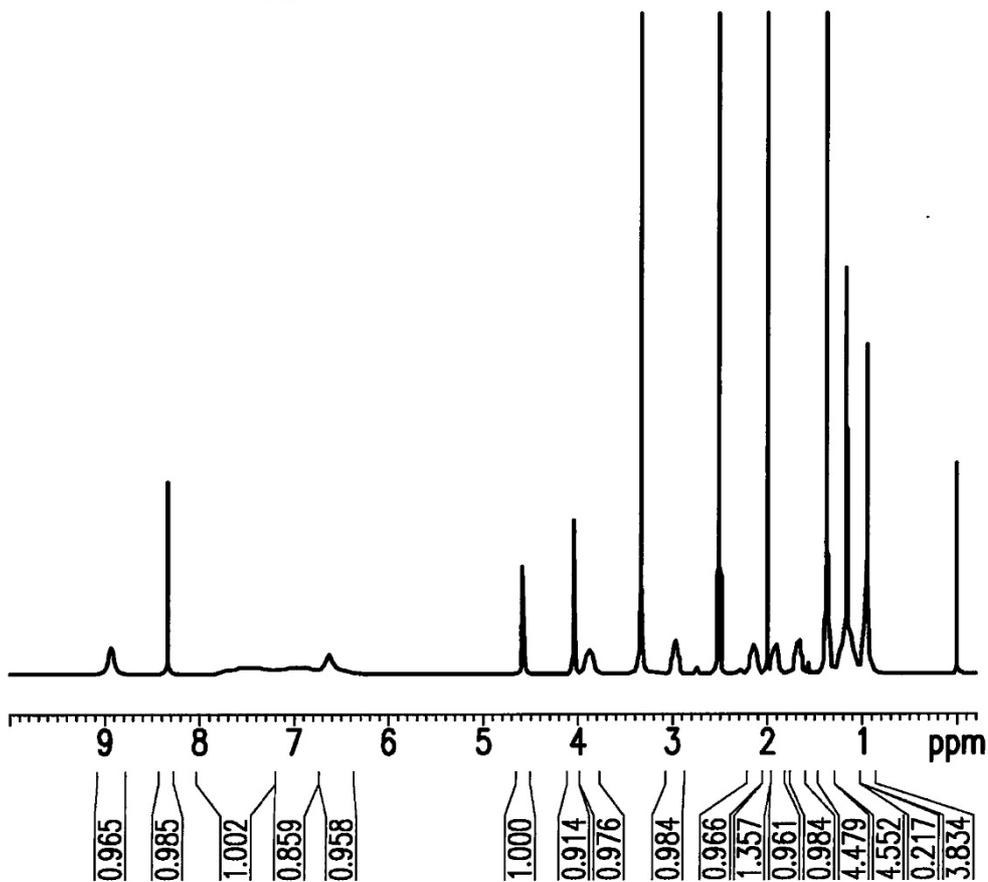


FIG. 33

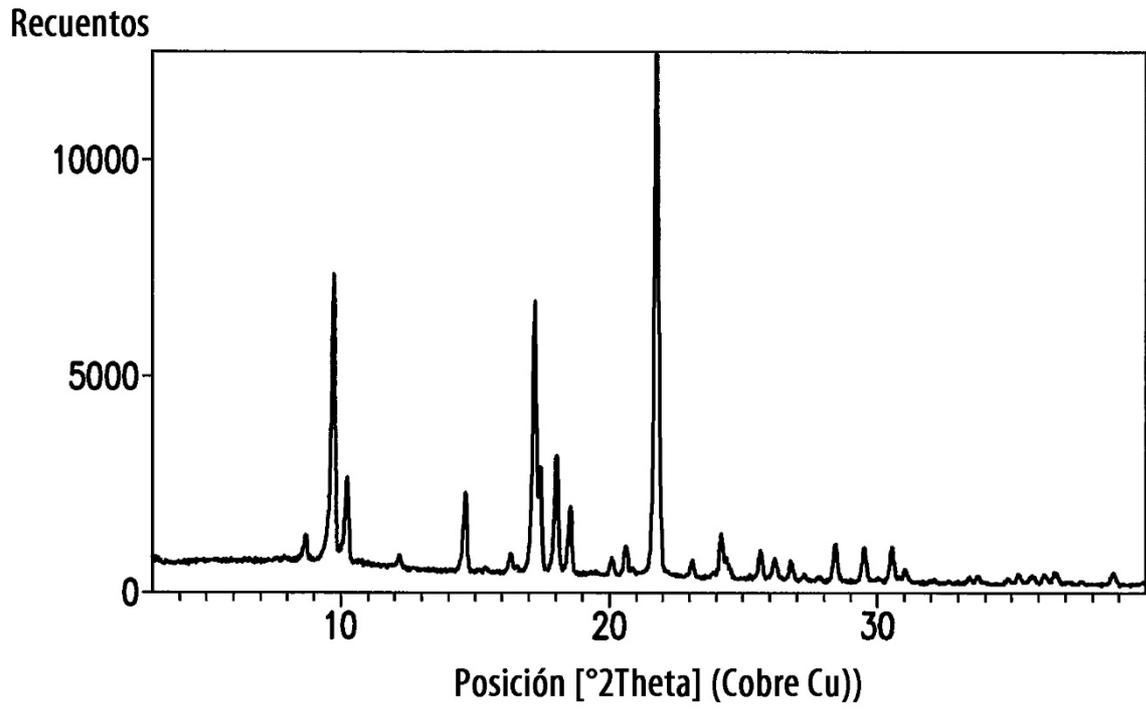


FIG. 34

TGA Discovery, 11/9/2012 10:48:36 AM  
2.13186 mg  
Platino (100 ul)

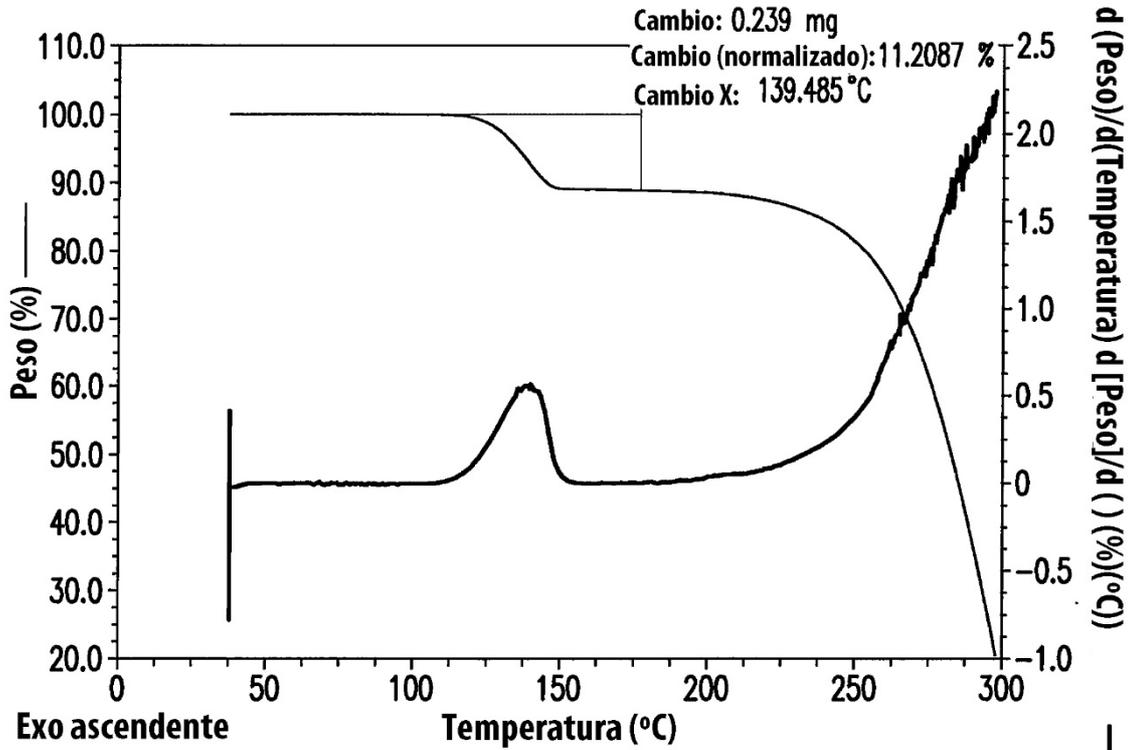


FIG. 35

DSC Discovery, 11/9/2012 10:40:02 PM  
0 mg  
Aluminio Tzero

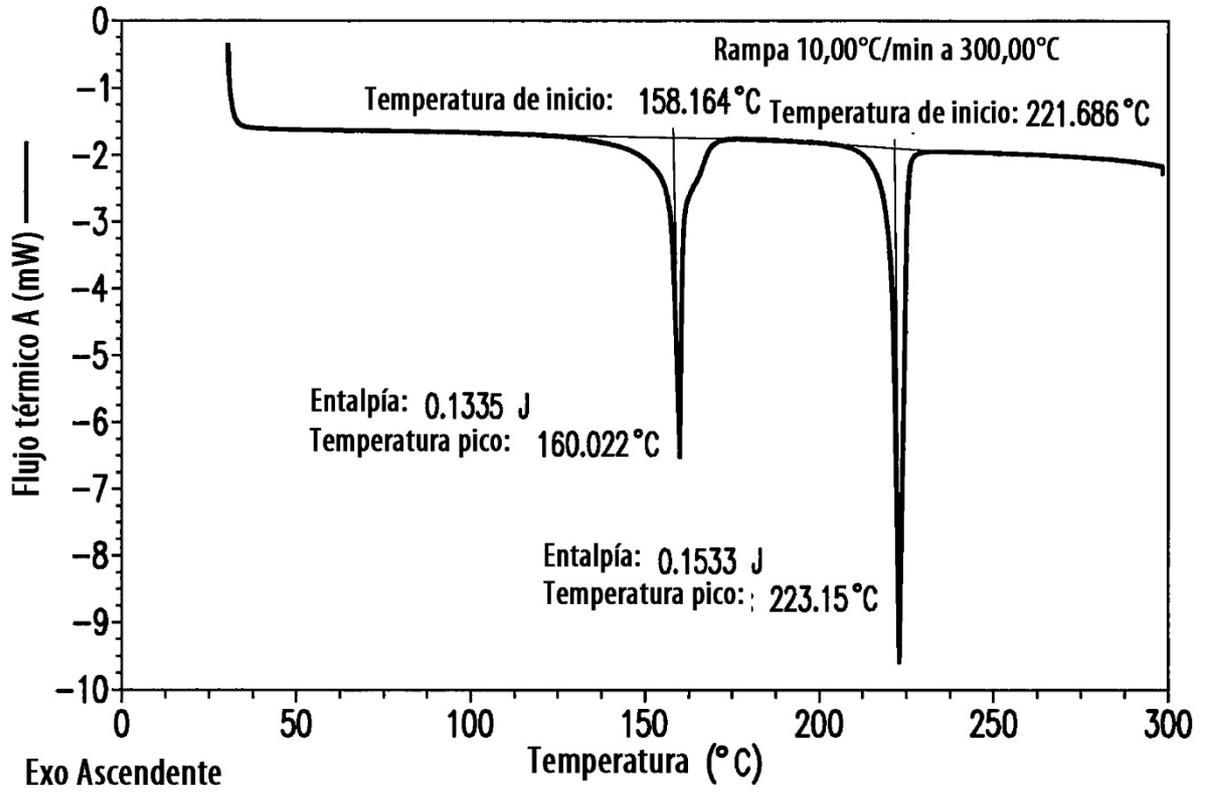
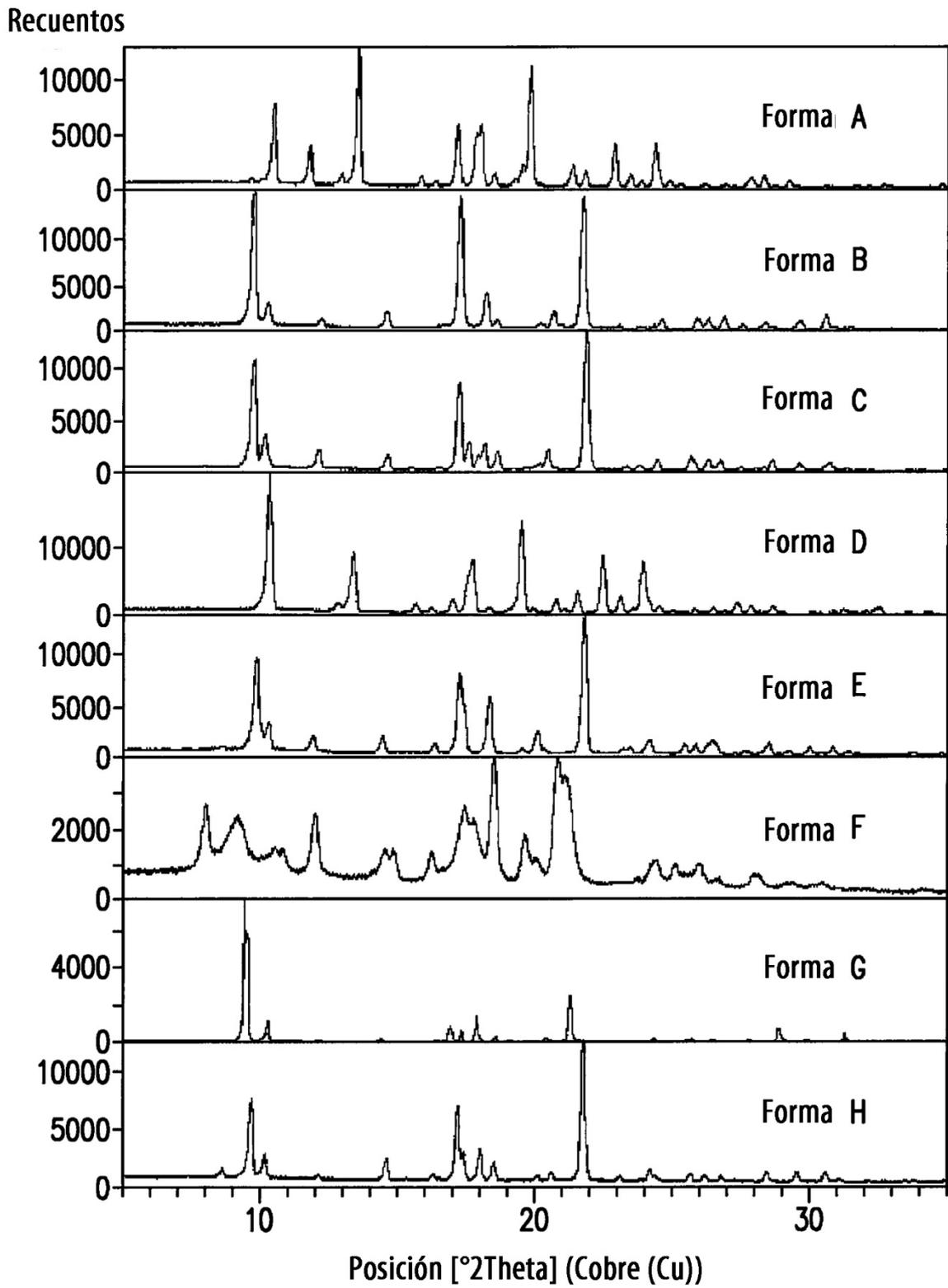


FIG. 36



**FIG. 37**

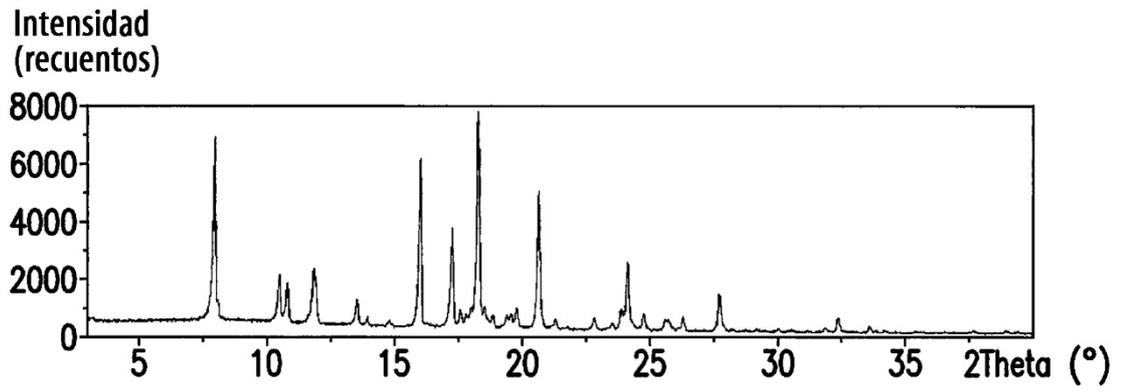


FIG. 38

DSC Discovery, 4/9/2012 2:35:38 PM

0 mg

Aluminio Tzero

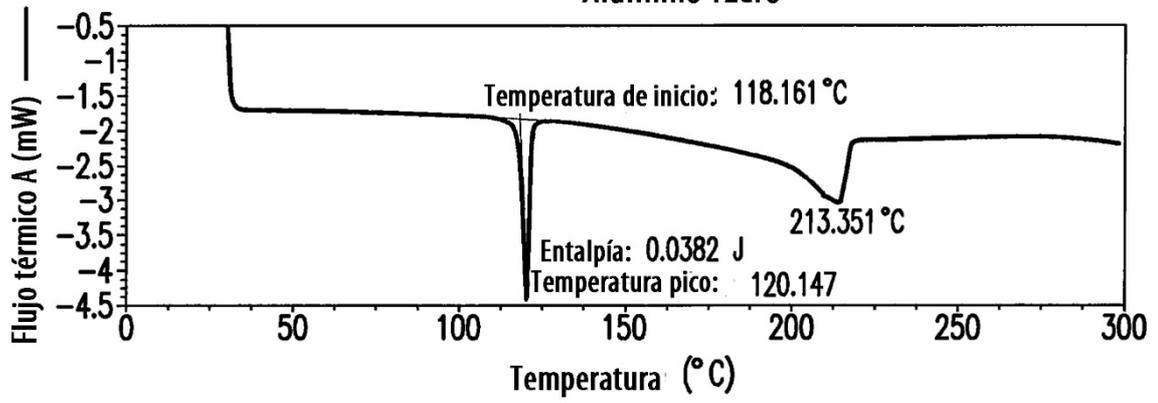


FIG. 39



**NOMBRE** 7690-014-J (tras MTBE)  
**EXPNO** 10  
**PROCNO** 1  
**Fecha** 20120904  
**Hora** 9.30  
**INSTRUM** spect  
**PROBHD** 5 mm PABBO BB-  
**PULPROG** ug30  
**TD** 65536  
**DISOLVENTE** DMSO  
**NS** 32  
**DS** 2

**SWH** 6186.119 He  
**FIDRES** 0.094423 He  
**AQ** 5.2953587 s  
**RG** 25.4  
**DW** 80.800 us  
**DE** 6.50 us  
**TE** 297.5 K  
**D1** 1.00000000 s  
**TDO** 1

**CANAL F1**  
**NUC1** 1H  
**P1** 9.25 us  
**PL1** -3.00 dB  
**PL1W** 30.32182693 W  
**SFO1** 300.1418535 MHe  
**SI** 32768  
**SF** 300.1400003 MHe  
**WDW** EM  
**SSB** 0  
**LB** 0.30 He  
**GB** 0  
**PC** 1.00

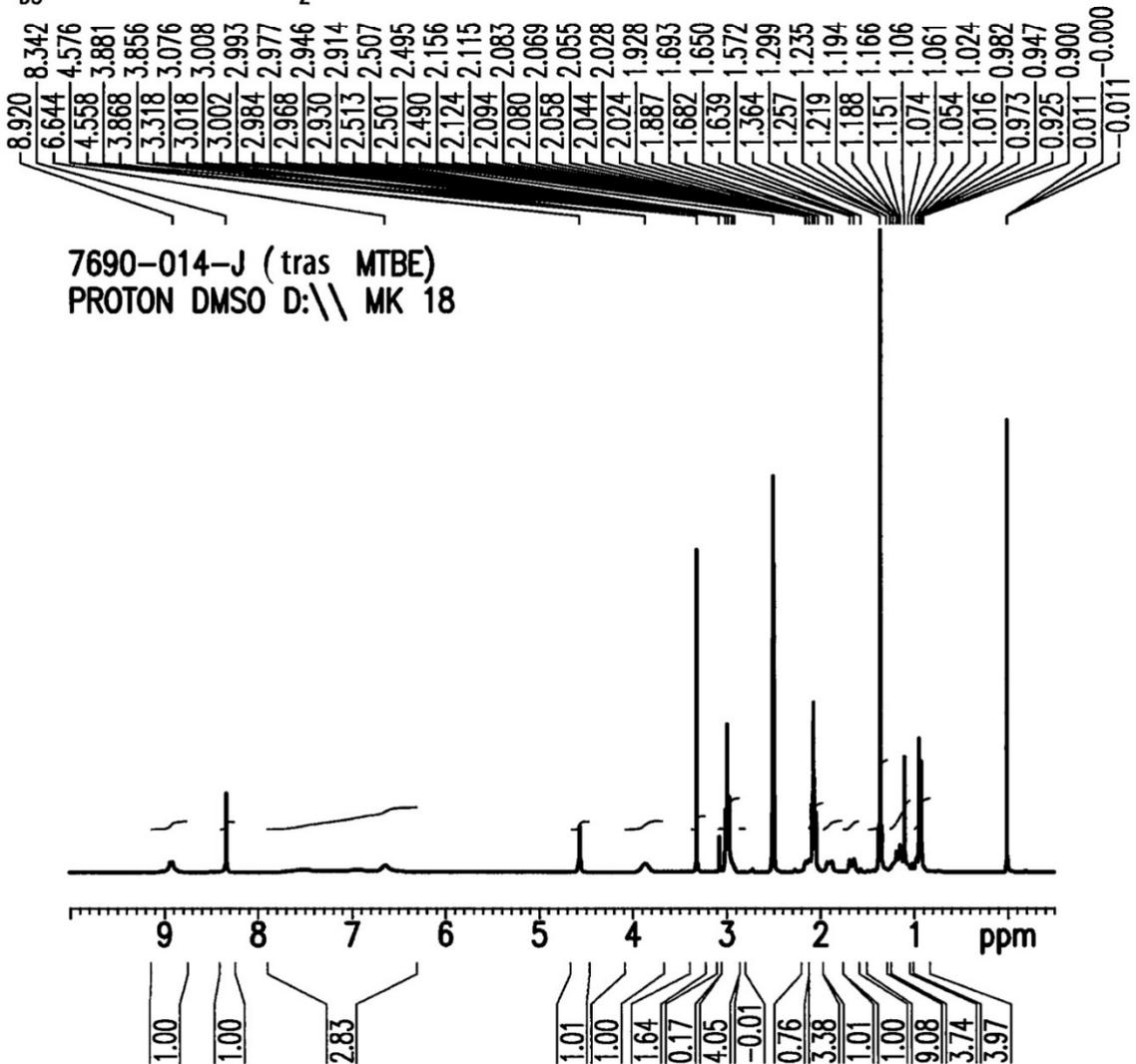
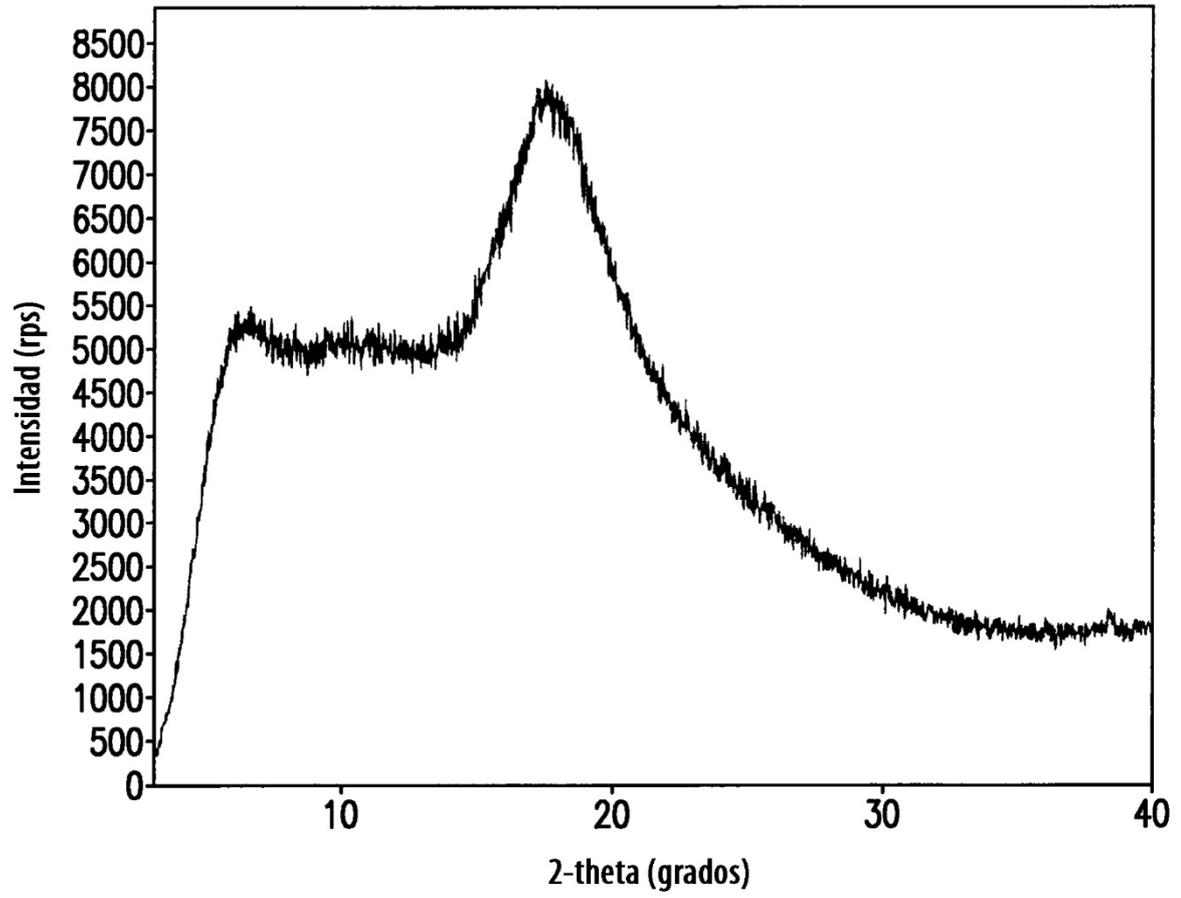


FIG. 40



**FIG. 41**

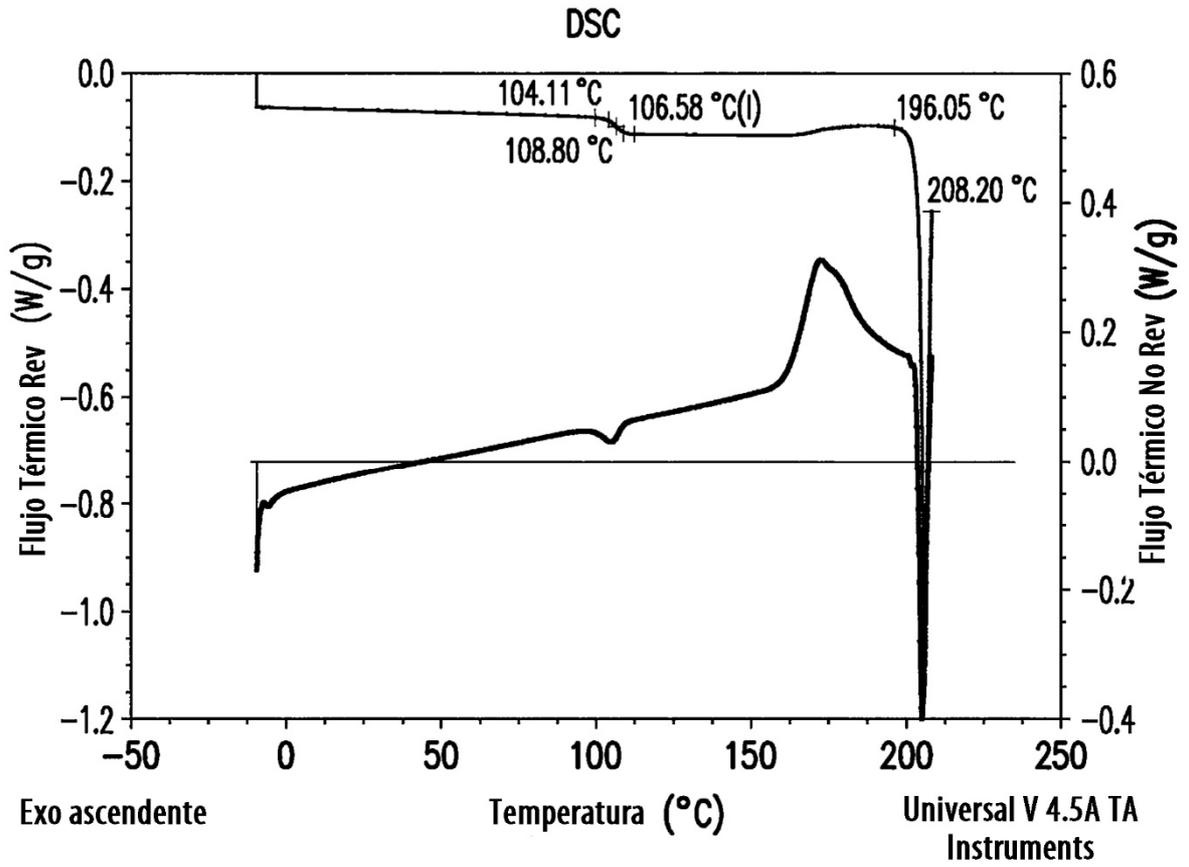


FIG. 42

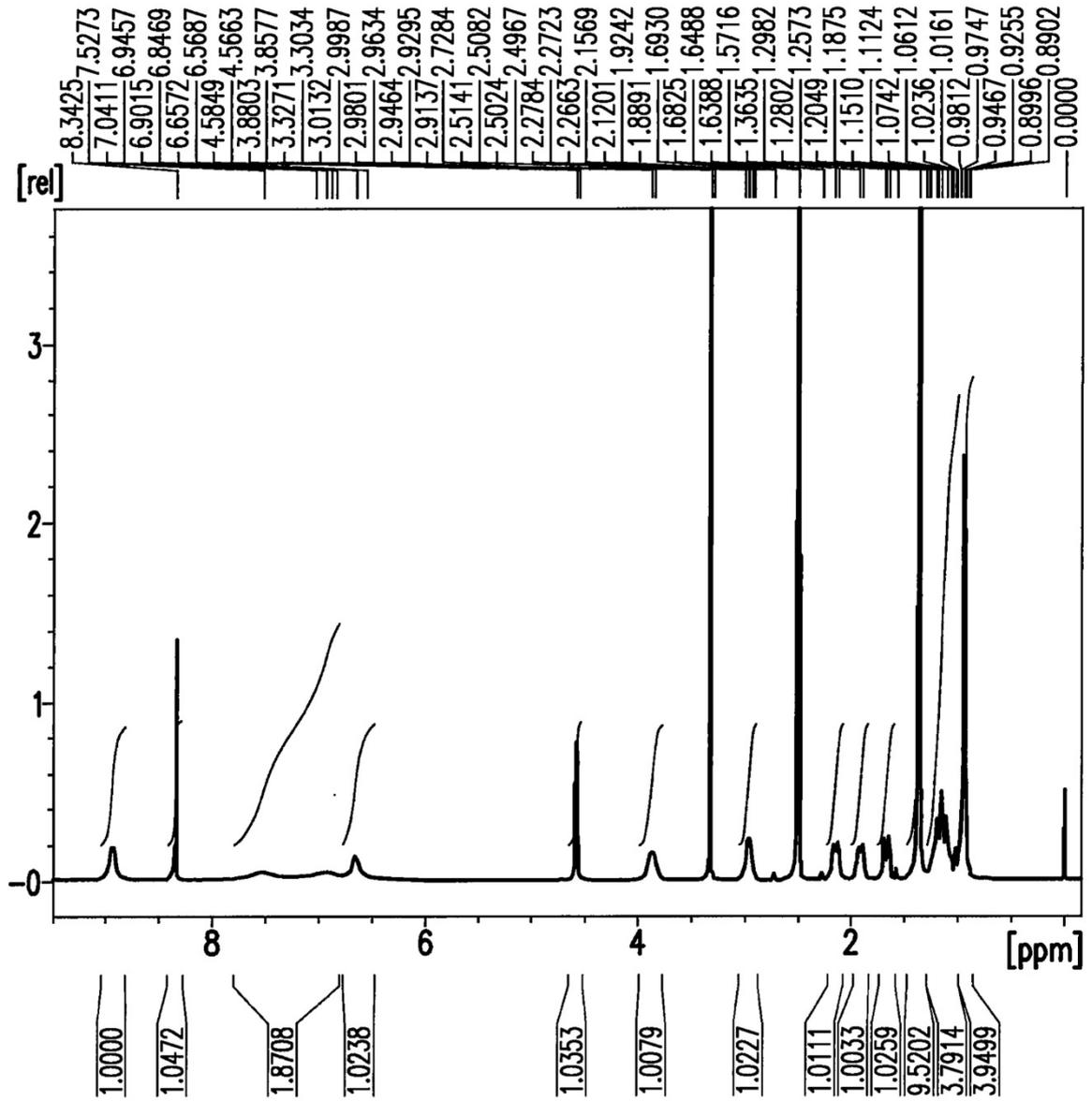
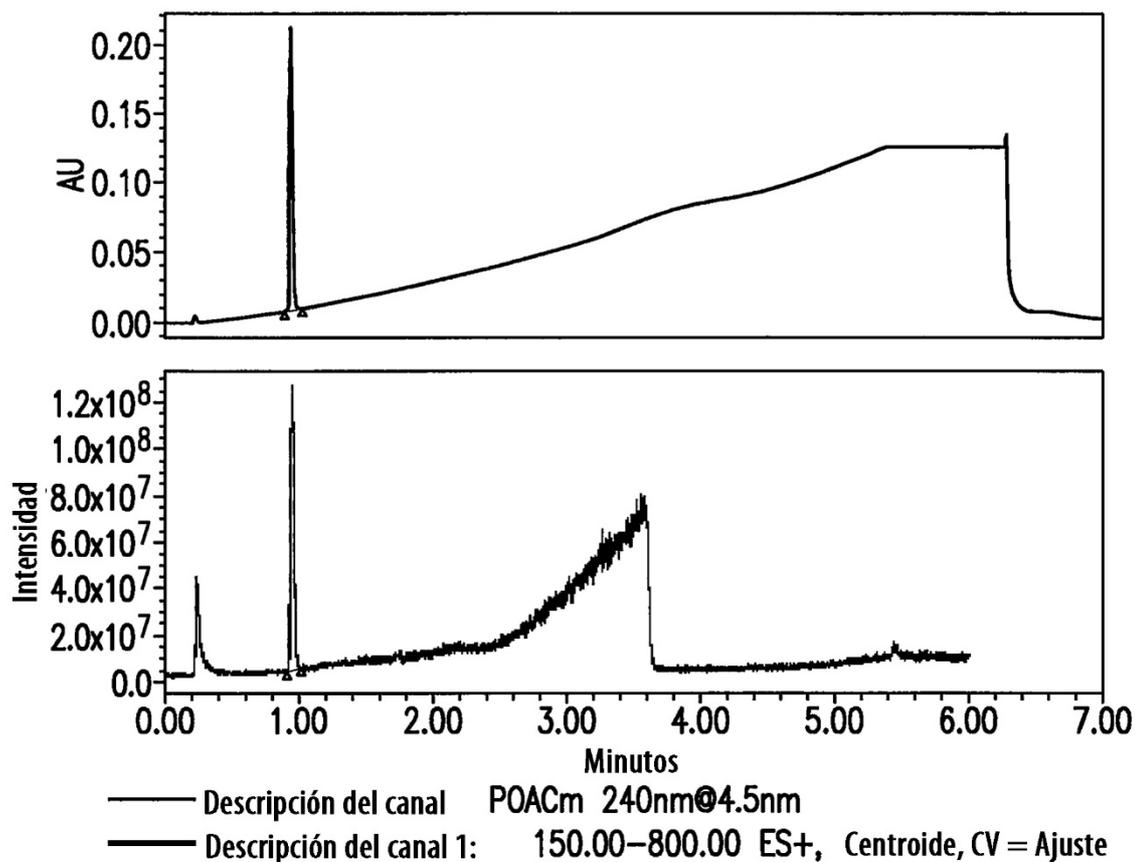
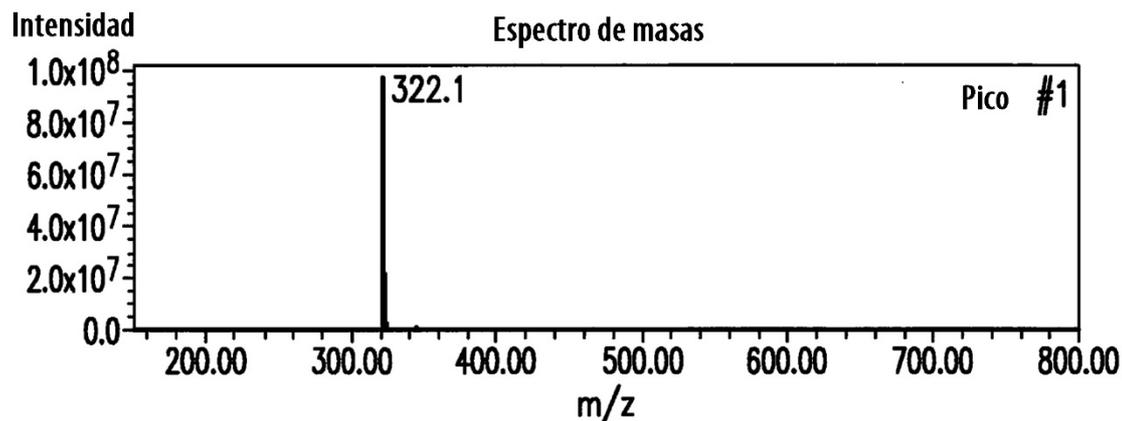


FIG. 43



Resultados a 240 nm

	RT	Área	% Área	Altura
1	0.94	297844	100.00	203788



Tiempo de retención 0.953 Descripción del canal 1: 150.00–800.00  
 ES+, Centroide, CV = Ajuste

**FIG. 44**

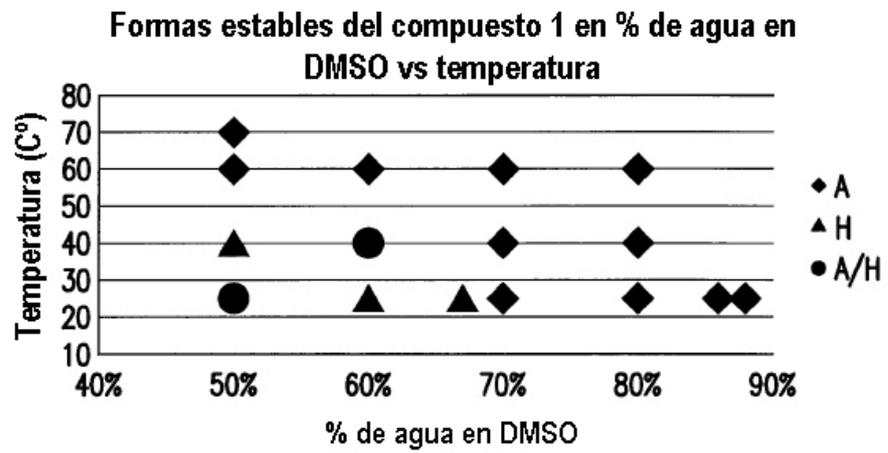


FIG. 45